



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

LUÍS ALBINO MARQUES LOUREIRO

***DISPLASIA CLEIDOCRANIANA - UMA REVISÃO DA
LITERATURA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ANATOMIA III

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO CARLOS EVA MIGUÉIS**

MARÇO/2015

Resumo

Introdução: A displasia cleidocraniana, também conhecida por doença de Marie-Sainton, é uma patologia rara, de hereditariedade autossómica dominante, associada a mutações no gene *RUNX2* (anteriormente designado de *PEBP2*, *CBFA1*, *AML3* ou *OSF2*), localizado no braço curto do cromossoma 6, região 2, banda 1 (6p21). Estas mutações incluem deleções, inserções, mutações nonsense, mutações missense e mutações de splicing. Clinicamente a displasia cleidocraniana caracteriza-se pela presença de alterações craniofaciais e dentárias específicas, associadas a aplasia ou hipoplasia uni ou bilateral das clavículas.

Objetivo: Este trabalho tem como objetivo proceder a uma revisão dos aspetos relacionados com a etiopatogenia, características clínicas, diagnóstico diferencial, meios auxiliares de diagnóstico e tratamento subjacentes a esta síndrome.

Material e Métodos: Para a realização deste artigo de revisão foram efetuadas pesquisas em 3 bases de dados: Pubmed, OMIM e Orphanet, utilizando como palavras-chave de pesquisa: “cleidocranial dysplasia”, “cleidocranial disostosis”, “cleidocranial dysplasia treatment”, “cleidocranial dysplasia review”, “VDDR-I”, “Rubinstein-Taybi Syndrome” e “Crouzon Syndrome”. As pesquisas foram limitadas aos últimos 20 anos, tendo sido excluídos os artigos cujo idioma não fosse o Inglês, Espanhol, Português e o Francês. Os artigos foram selecionados pela relevância do seu conteúdo.

Adicionalmente foram selecionados 6 capítulos de 6 livros de texto pela relevância do seu conteúdo.

Discussão e Conclusão: O conhecimento das alterações subjacentes em pessoas com displasia cleidocraniana, tal como o reconhecimento da necessidade de uma intervenção precoce são de grande relevância para o profissional médico, uma vez que permitem evitar sequelas futuras

não só a nível físico, como também a nível psicossocial. Clinicamente o profissional médico deverá estar preparado para atuar precocemente nestes casos e saber integrar o paciente numa equipa multidisciplinar específica.

Palavras Chave: “cleidocranial dysplasia”, “cleidocranial disostosis”, “cleidocranial dysplasia treatment”, “cleidocranial dysplasia review”, “VDDR-I”, “Rubinstein-Taybi Syndrome” e “Crouzon Syndrome”.

Abstract

Introduction: Cleidocranial dysplasia, also known as Sainton-Marie Disease is a rare autosomal dominant disorder associated with mutations in the *RUNX2* gene (previously designated *PEBP2*, *CBFA1*, *OSF2* or *AML3*), located on the short arm of chromosome 6 region 2, band 1 (6p21). These mutations include deletions, insertions, nonsense mutations, missense mutations and splice-site mutations. Clinically, cleidocranial dysplasia is characterized by the presence of specific craniofacial and dental abnormalities associated with unilateral or bilateral aplasia or hypoplasia of the clavicles.

Objectives: This paper aims to review the etiology, clinical features, differential diagnosis, diagnostic tests and treatment underlying this syndrome.

Material and Methods: To carry out this review article, research was made using three databases: PubMed, OMIM and Orphanet, and the following keywords: "cleidocranial dysplasia", "disostosis cleidocranial", "cleidocranial dysplasia treatment", "cleidocranial dysplasia review", "VDDR-I", "Rubinstein-Taybi Syndrome" and "Crouzon Syndrome". The research was limited to the last 20 years, after exclusion of items whose language was not English, Spanish, Portuguese and French. Articles were selected according to the relevance of their content. Additionally, 6 chapters of 6 textbooks were selected according to the importance of their content.

Discussion and Conclusion: Knowledge of the problems that may arise in people with cleidocranial dysplasia and the recognition of the need for early intervention, are of great relevance for the health professionals, as they allow to avoid future consequences not only physical, but also psychosocial. Clinically, medical professionals should be prepared to act early in these cases and know how to integrate the patient in a specific multidisciplinary team.

Key Words: “cleidocranial dysplasia”, “cleidocranial disostosis”, “cleidocranial dysplasia treatment”, “cleidocranial dysplasia review”, “VDDR-I”, “Rubinstein-Taybi Syndrome” and “Crouzon Syndrome”.

Índice

1. Introdução	8
2. Material e Métodos	12
3. Resenha Histórica	14
4. Etiopatogenia	18
4.1. Papel do gene <i>RUNX2</i>	20
4.2. Mutações e Polimorfismos no gene <i>RUNX2</i>	24
4.3. Correlação Genótipo-Fenótipo	25
5. Características clínicas da doença	28
5.1. Alterações Cranianas	29
5.2. Alterações Faciais	30
5.3. Alterações Otorrinolaringológicas	32
5.4. Alterações Orais e dentárias	34
5.5. Alterações da cintura escapular	36
5.6. Alterações da cintura pélvica	37
5.7. Alterações do tórax e coluna vertebral	38
5.8. Alterações do membro superior e do membro inferior	39
5.9. Alterações musculares e ligamentares	40
5.10. Outras alterações	40
6. Diagnóstico Diferencial	42
6.1. Pseudoartrose congénita da clavícula	43
6.2. Picnodisostose	43
6.3. Síndrome de Yunis-Varon	44
6.4. Síndrome de Gardner	44

6.5. Síndrome de Rubinstein-Taybi	45
6.6. Displasia Mandibulo-Acral	45
6.7. Doença de Crouzon	46
6.8. Síndrome de Crane- Heise	47
6.9. Hipofosfatásia	47
6.10. Osteogénese Imperfecta	48
6.11. Raquitismo	48
7. Meios Auxiliares de Diagnóstico	50
7.1. Exames Imagiológicos	50
7.2. Exames laboratoriais	53
7.3. Testes Genéticos	53
7.3.1. Diagnóstico Pré-Natal	53
7.3.2. Diagnóstico Pós-Natal	54
8. Tratamento	55
8.1. Tratamento das alterações oro-dentárias	56
8.2. Tratamento das alterações craniofaciais	60
8.3. Tratamento de alterações otorrinolaringológicas	60
8.4. Tratamento das alterações da cintura escapular	61
8.5. Tratamento das alterações do membro inferior	61
9. Conclusão	62
10. Agradecimentos	63
11. Bibliografia	64

1. Introdução

A displasia cleidocraniana é uma síndrome que apresenta uma prevalência de 1/1.000.000 indivíduos, tendo uma transmissão autossômica dominante, embora mutações espontâneas (*de novo*) possam ocorrer em 20%-40% dos casos, com expressão variável. Não apresenta prevalência aumentada em nenhum grupo étnico, ocorrendo com a mesma frequência em ambos os sexos.¹⁻⁶

Tem como causa, mutações no gene *RUNX2* (Runt-Related Transcription Factor 2), localizado no cromossoma 6p21, anteriormente conhecido como *CBFA1* (Core Binding Factor A1), que desempenha papel importante na formação de tecido ósseo, derivado tanto da ossificação endocondral quanto da ossificação intramembranosa.^{5,6} Ele desempenha também um papel importante na odontogênese, regulando as interações mesenquimal-epitelial chave que controlam a morfogênese do dente e a histodiferenciação avançada do órgão epitelial do esmalte, agindo também como inibidor da formação de supranumerários.^{7,8}

O gene *RUNX2* apresenta na sua constituição vários domínios, sendo o domínio RUNT aquele que se reveste de maior importância, dado ser aqui que ocorrem a maioria das mutações originadoras da síndrome.⁹ Estas mutações incluem inserções, deleções, mutações missense ou nonsense, translocações cromossômicas (ou rearranjos cromossômicos) e mutações de splicing ou em locais de splicing, que originam uma haploinsuficiência ou perda de função da proteína *RUNX2*, a base do mecanismo patogénico da displasia cleidocraniana.^{5,10} O tipo e a localização das mutações no gene *RUNX2* estão associadas com a expressão fenotípica da displasia cleidocraniana.¹¹

Clinicamente a displasia cleidocraniana, caracteriza-se por ser uma displasia óssea generalizada, com anomalias esqueléticas que afetam principalmente as clavículas, os ossos do crânio e da face e a dentição.¹²

As clavículas podem estar ausentes ou ser hipoplásicas, uni ou bilateralmente, originando hipermobilidade dos ombros, conseguindo o paciente aproximá-los da linha média.^{1,3,4,13,14}

As alterações craniofaciais típicas desses doentes, caracterizam-se por diminuição severa da mineralização dos ossos da calote craniana e da calvária, existência de atrasos no encerramento das fontanelas e das suturas cranianas, aparência braquicefálica, hipoplasia do terço médio da face e relação esquelética mandíbula maxila do tipo classe III.^{1,3,6,7,11,14-17}

Em termos de características intra-orais mais frequentes, são de referir os atrasos na erupção ou na esfoliação da dentição decídua, atraso ou ausência de erupção da dentição permanente e presença de dentes supranumerários.^{1,17-20} Atrasos no encerramento da sínfise mandibular, palato ogival estreito e profundo e aumento da prevalência de fendas palatinas, são alterações também passíveis de serem encontradas em portadores da síndrome.^{2,3,16,21,22,24} Não são raras as vezes em que as alterações dentárias são o motivo da procura do profissional de saúde e como tal, de subsequente diagnóstico da síndrome.^{2,20,23}

Outras alterações típicas desses doentes são a presença de um tórax de forma cónica ou de sino, existência de alargamento da sínfise púbica, presença de epífises femorais proximais e distais nas bases dos segundos metatarsos e metacarpos, sendo que alterações a nível da coluna vertebral, bem como a nível muscular, podem também ser encontradas.^{3,24-27} Em casos extremos os portadores de displasia cleidocraniana poderão apresentar também siringomielia e consequente degradação da espinhal medula.^{16,25,26} Também característico é a presença de estatura reduzida, quando comparado à população normal, sendo de salientar que a grande maioria não apresenta perda da capacidade intelectual.^{3,4,11,14,24,26}

O diagnóstico de displasia cleidocraniana é baseado nos achados clínicos e radiológicos, podendo o mesmo ser bastante desafiante, sendo muitas vezes necessária a referência a um geneticista clínico, tanto para o diagnóstico como para o aconselhamento genético.^{28,29}

Patologias como pseudoartrose congénita da clavícula, picnodisostose, síndrome de Yunis-Varon, osteogenesis imperfecta, síndrome de Gardner, doença de Crouzon, síndrome de Rubinstein-Taybi, entre outras, devem ser colocadas como diagnóstico diferencial de acordo com as características fenotípicas presentes.^{15,16,24}

Em termos de tratamento, o desafio mantém-se, revelando-se de particular importância para o sucesso do mesmo o seu diagnóstico precoce.^{30,31} Devido a multiplicidade fenotípica das manifestações da displasia cleidocraniana o tratamento desta síndrome requer a integração do paciente numa equipa multidisciplinar específica.³⁰

Com a realização deste artigo de revisão pretende-se fornecer uma visão alargada sobre a displasia cleidocraniana, reforçando a importância da necessidade da integração das pessoas com esta síndrome numa equipa multidisciplinar específica. Serão abordados os mecanismos patológicos subjacentes ao seu desenvolvimento, as suas possíveis manifestações clínicas, os diagnósticos diferenciais a colocar, os meios auxiliares de diagnóstico a solicitar e os tratamentos a propor em pacientes com displasia cleidocraniana.

Tabela 1- Resumo dos Principais Achados Clínicos na Displasia Cleidocraniana

Localização	Alterações Clínicas
Crânio	<ul style="list-style-type: none"> •Diminuição da mineralização dos ossos da calote craniana e da calvária.^{11,14} •Braquicefalia.^{11,14} •Encerramento tardio das suturas e das fontanelas.^{3,6,11,14,15} •Presença de ossos Wormianos.^{3,14-16} •Diminuição ou ausência das células aeríferas da porção mastoide do osso temporal.⁴ •Hipodesenvolvimento do osso esfenóide.²²
Face	<ul style="list-style-type: none"> •Hipoplasia da maxila.^{1,7,11,14,17} •Falso prognatismo mandibular.^{1,7,11,14,17} •Relação esquelética maxila mandíbula do tipo classe III.^{1,7,11,14,17} •Atraso na ossificação da sínfise mandibular.^{16,22,24} •Hipertelorismo.¹
Ouvido	<ul style="list-style-type: none"> •Estreitamento do canal auditivo externo.^{2,28} •Diminuição da acuidade auditiva.^{2,28} •Aumento do risco de infeções auditivas recorrentes.^{2,28}
Cavidade Oral	<ul style="list-style-type: none"> •Presença de dentes supranumerários.^{1,11,17-20} •Atrasos na reabsorção e exfoliação da dentição decídua.¹⁷⁻²⁰ •Atrasos ou ausência de erupção da dentição permanente.¹⁷⁻²⁰ •Existência de ectopias posicionais de peças dentárias.¹⁷⁻²⁰ •Hipoplasia dentária.¹⁷⁻²⁰ •Ausência de cimento celular.¹⁷⁻²⁰ •Presença de palato ogival.^{2,3,21,24}
Cintura Escapular	<ul style="list-style-type: none"> •Aplasia ou hipoplasia clavicular.^{1,3,4,13,14,24,26} •Hipoplasia da escápula.²⁴
Cintura Pélvica	<ul style="list-style-type: none"> •Existência de uma sínfise púbica alargada.²⁴ •Hipoplasia e rotação das asas ilíacas.²⁴
Tórax	<ul style="list-style-type: none"> •Caixa torácica pequena e em forma de sino.^{3,24,26} •Costelas curtas e oblíquas, com anormalidade de número.^{26,27}
Coluna Vertebral	<ul style="list-style-type: none"> •Cifose.^{3,8} •Escoliose.^{3,8} •Cifo escoliose.^{3,8}
Alterações do Fémur	<ul style="list-style-type: none"> •Epífises femorais largas.^{3,24} •Ampla cabeça femoral.^{3,24} •Claudicação intermitente da marcha.^{3,24} •<i>Genu Valgum</i>.^{3,24}
Alterações do Membro Superior e Inferior	<ul style="list-style-type: none"> •Epífises proximais e distais na base dos segundos metatarsos e metacarpos.²⁴ •Encurtamento excessivo das flanges distais e das falanges médias do 2º e 5º dedos.^{24,26} •Atraso na ossificação dos ossos do carpo, tarso e metatarso.³³ •Pé plano.^{3,33}
Músculos e Ligamentos	<ul style="list-style-type: none"> •Alterações tamanho, origem e inserção: esternocleidomastoideu, trapézio, deltóide, grande peitoral.²¹ •Hiperlaxidade ligamentar moderada, principalmente a nível do cotovelo.³
Outras	<ul style="list-style-type: none"> •Altura final reduzida, quando comparados a indivíduos normais.^{4,11,24,26}

2- Material e Métodos

Para a realização desta revisão bibliográfica foram efetuadas pesquisas em 3 bases de dados: na Pubmed (arquivo digital de literatura biomédica e de ciências da vida do Instituto Nacional da Saúde dos Estados Unidos), na OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, coordenada pelo Instituto de Genética Médica McKusick-Nathans da Universidade de Medicina Johns Hopkins), e na Orphanet (portal de informação sobre doenças raras coordenado pelo French National Institute of Health and Medical Research).

Nas bases de dados Pubmed e OMIM, realizaram-se 4 pesquisas enquanto na base de dados Orphanet foram realizadas 7 pesquisas.

A pesquisa na base de dados Pubmed foi limitada aos últimos vinte anos, tendo sido excluídos os artigos cujo idioma não fosse o Inglês, Espanhol, Português e o Francês. Na pesquisa na base de dados Pubmed, utilizaram-se as palavras-chave “cleidocranial dysplasia”, “cleidocranial disostosis”, “cleidocranial dysplasia treatment” e “cleidocranial dysplasia review”.

Obtiveram-se 995 artigos, dos quais foram analisados 56 artigos e incluídos 50 artigos.

A pesquisa realizada na base de dados da OMIM foi limitada aos últimos vinte anos, tendo sido excluídos os artigos cujo idioma não fosse o Inglês, Espanhol, Português e o Francês. Na pesquisa, utilizaram-se as palavras-chave “cleidocranial dysplasia”, “cleidocranial disostosis”, “cleidocranial dysplasia treatment” e “cleidocranial dysplasia review”.

Obtiveram-se 24 artigos, dos quais foram analisados 4 artigos e incluído 1 artigo.

A pesquisa realizada na base de dados da Orphanet foi limitada aos últimos vinte anos, tendo sido excluídos os artigos cujo idioma não fosse o Inglês, Espanhol, Português e o Francês. Numa primeira pesquisa, utilizaram-se as palavras-chave “cleidocranial dysplasia”, “cleidocranial disostosis”, “cleidocranial dysplasia treatment” e “cleidocranial dysplasia

review”. Obtiveram-se 4 artigos, dos quais foram analisados 2 artigos, não tendo sido incluído nenhum artigo. Numa segunda pesquisa também limitada aos últimos vinte anos e onde se excluíram os artigos cujo idioma não fosse o Inglês, Espanhol, Português ou Francês, utilizaram-se as palavras-chave “VDDR-I”, “Rubinstein-Taybi Syndrome” e “Crouzon Syndrome”. Obtiveram-se 10 artigos, dos quais foram analisados 3 artigos e incluídos 3 artigos.

Da globalidade das pesquisas realizadas nas 3 bases de dados resultou um total de 54 artigos analisados. Os dados que deles constavam foram utilizados para a realização do presente artigo de revisão.

Adicionalmente foram selecionados 6 capítulos de 6 livros de texto pela relevância do seu conteúdo.

3- Resenha Histórica

Historicamente, as primeiras referências à displasia cleidocraniana remontam há Grécia Antiga e ao poema épico de Homero, “ A Ilíada”, onde o herói “ Thersites” apresentava um conjunto de características físicas compatíveis com os sinais clássicos de displasia cleidocraniana e de onde se salientava a capacidade do mesmo de aproximar os seus ombros da linha média.⁷

Contudo é apenas durante o século XVIII que surge a primeira descrição clínica cientificamente documentada desta síndrome, com os estudos descritivos de Meckel, um médico e professor de anatomia e obstetrícia na Universidade de Halle, em 1760. Esses estudos permitiram definir o padrão de várias características desta síndrome.^{7,32} No seguimento dos estudos de Meckel, surgem alguns trabalhos descrevendo pacientes com manifestações clínicas compatíveis com displasia cleidocraniana. São exemplo disso os trabalhos de dois médicos franceses, Martin em 1765 e Morand em 1766.^{1,4,29}

Apesar desses trabalhos, nenhum deles fazia uma associação clara entre a presença de alterações cranianas e a presença de alterações claviculares, sendo tal associação sido realizada apenas durante o século XIX, mais propriamente em 1871, com os trabalhos de Gustav Scheuthauer, cirurgião austro-húngaro.⁷

Em fins desse mesmo século, em 1897, Marie e Sainton, dois médicos parisienses, publicam o primeiro dos seus trabalhos sobre esta síndrome, onde documentaram um caso de um pai e filho afetados. No ano seguinte publicam um segundo artigo intitulado “On hereditary cleidocranial dysostosis”, onde propuseram a designação de disostose cleidocraniana para a síndrome, associando-a a padrões de hereditariedade.^{1,4,7}

Já no século XX, mais propriamente em 1908, surge a primeira revisão sobre a síndrome, realizado por Hulcrantz, onde o mesmo revê 68 casos de displasia cleidocraniana, descrevendo em pormenor as alterações anatómicas constatadas.⁷

Em 1933, o cirurgião escocês David Middleton Greig, curador do museu do Royal College of Surgeons of Edinburg, documenta a descoberta de um crânio de um homem de Neanderthal com alterações ósseas e dentárias compatíveis com displasia cleidocraniana.⁷

Apesar de Marie e Sainton já terem sugerido a existência de padrões de hereditariedade na síndrome, foram Bauer e Kallialla os primeiros a propor a mutação genética como fator etiológico da displasia cleidocraniana, sugerindo que a mesma tinha um padrão autossómico dominante de hereditariedade.^{27,33} No seguimento desses trabalhos, Forlan em 1946, concluí que a síndrome tinha transmissão autossómica dominante, sendo que em alguns casos interferências externas no período fetal poderiam ser a sua causa, originando mutações que podiam ser transmitidas à descendência. Sugeriu também que uma disfunção na hipófise poderia ter também influência na etiologia da doença.^{33,34}

Um dos mais reconhecidos e importantes artigos sobre o envolvimento familiar da síndrome surge em 1951, realizado por Jackson. Jackson, médico no Groote Schuur Hospital na cidade do Cabo, constatou que dentre os 356 descendentes pesquisados de um chinês portador da síndrome, de nome “Arnold”, que se fixou na província do Cabo e casou com várias mulheres locais, 70 apresentavam sinais faciais da síndrome.^{7,24,28,35}

Os primeiros modelos animais para estudo da doença surgem em 1987, com os trabalhos de Sillence *et al*, onde os mesmos descreveram a presença de displasia cleidocraniana em murganhos, cuja alteração foi induzida por radiação. Os resultados desse trabalho demonstraram que a displasia cleidocraniana apresentava uma transmissão autossómica dominante com expressão variável e com penetrância completa.³⁵

Em 1990 e na sequência dos trabalhos de Jensen, é proposto uma alteração na designação da síndrome de disostose cleidocraniana para displasia cleidocraniana. Jensen procedeu ao estudo do desenvolvimento em 17 indivíduos (7 homens e 10 mulheres) portadores da síndrome, com idades compreendidas entre os 5 e os 45 anos, dos quais 11 foram seguidos longitudinalmente, concluindo que a displasia cleidocraniana era uma displasia óssea generalizada. Foi essa característica que motivou a alteração na designação da síndrome, uma vez que o termo displasia refletia de forma mais generalizada a natureza da condição.^{7,35}

A primeira associação entre alteração num gene específico e a displasia cleidocraniana é proposta por Nienhaus *et al*, em 1993, sugerindo que o gene causador da mesma se localizaria ou no braço curto ou no braço longo do cromossoma 6. Tal proposta teve por base a observação de um paciente do sexo masculino com sinais clínicos clássicos de displasia cleidocraniana e com uma inversão pericêntrica do cromossoma 6.^{24,35}

Em 1995 os trabalhos de Mundlos *et al* e os trabalhos de Ramesar demonstraram a presença de deleções localizadas no cromossoma 6p21, em doentes com sinais clínicos de displasia cleidocraniana, fortalecendo a possibilidade do gene envolvido estar localizado nessa região cromossómica.³⁵

Em 1997 Mundlos *et al*, após realizarem estudos em 3 famílias com um total de 39 membros com sinais clínicos de displasia cleidocraniana e após estudarem o paciente descrito em 1993 por Nienhaus *et al*, portador de inversão pericêntrica do cromossoma 6, propuseram que seriam mutações a nível do fator de transcrição RUNX2 as causadoras de displasia cleidocraniana.³⁵ Em estudos posteriores Mundlos *et al*, encontram em diferentes indivíduos com displasia cleidocraniana inserções, deleções e mutações missense que levavam a codões stop no domínio de ligação ao ADN, ou no domínio de transactivação C-terminal da proteína RUNX2.³⁵

Desde a descrição da síndrome por Marie e Sainton, mais de 1000 casos foram publicados na literatura médica e mais de 100 sintomas foram associados a displasia cleidocraniana, apesar da associação com a síndrome não ser sempre obrigatória.^{19,36}

4- Etiopatogenia

A displasia cleidocraniana é uma patologia esquelética congénita, frequentemente herdada como traço autossómico dominante, com penetrância completa e expressão variável, podendo ser transmitida por ambos os sexos.^{3-5, 11, 37}

Mutações em heterozigotia e de transmissão dominante no gene *RUNX2* (runt related transcription factor 2), também conhecido como *CBFA1*, *PEBP2 α A* ou *AML3*, localizado no braço curto do cromossoma 6, região 2, banda 1 (6p21), foram identificadas como causadoras da displasia cleidocraniana.^{5,6,37,38}

Em 20% a 40% dos casos, não há história familiar.^{3,4,37} Nestas circunstâncias, a mutação no *RUNX2* surge “*de novo*” (neomutações) ou poderá ser herdada, sendo que o progenitor heterozigoto apresenta características muito leves, não previamente identificadas, da patologia (expressividade variável).³⁰

O gene *RUNX2* pertence a uma família de fatores de transcrição heterodiméricos denominada core-binding factors (CBF), constituídos por duas subunidades independentes, a subunidade α que se liga ao ADN e a subunidade β que não se liga ao ADN.^{24,37} A subunidade β é codificada pelo gene *CBFB* e tem como função aumentar a afinidade da subunidade α com o ADN.³⁹ A subunidade α é codificada por 3 genes distintos (*CBFA1*, *CBFA2* e *CBFA3*), que compartilham um domínio de 128 aminoácidos, designado por domínio RUNT devido à sua homologia com o RUNT um dos principais genes pair-rules da drosófila.²⁴ A subunidade α liga-se ao ADN via o domínio RUNT.³⁷

Dois promotores diferentes vão regular a atividade transcripcional do gene *RUNX2*: um distal e outro proximal. Dessa forma o gene *RUNX2* codifica 2 grandes grupos de transcritos de mRNA que diferem na sua região 5' não traduzida.^{5,9,10} O promotor proximal dará origem a um transcrito mais pequeno que codifica uma proteína constituída por 507 aminoácidos que

inicia a sua extremidade 5' com a sequência de aminoácidos MRIPV (isoforma c).⁵ O promotor distal dará origem a dois transcritos. Um de maior comprimento que será responsável por codificar uma proteína constituída por 521 aminoácidos (isoforma a), sendo uma isoforma específica do osso. O outro de menor comprimento, que possui uma deleção de exão in-frame, na região codificadora e que codifica uma proteína constituída por 499 aminoácidos (isoforma b).⁵ Tanto uma proteína como a outra iniciam a sua extremidade 5' com a sequência de aminoácidos MASNS.⁵

Todas as isoformas produzidas pelo *RUNX2*, tal como todos os fatores de transcrição RUNX apresentam domínios funcionalmente conservados tais como:

– O domínio Q/A, localizado na extremidade N terminal da proteína e que é composto por poliglutamina e polialanina, desempenhando funções na atividade transcripcional da proteína RUNX.^{5,10,37,38}

– O domínio RUNT, que é o responsável pela ligação ao ADN e pela heterodimerização com o CBF β . O domínio RUNT contém na sua extremidade C-terminal um sinal de localização nuclear (NSL), essencial para a acumulação da proteína RUNX2 no núcleo.^{5,10,37,38}

– O domínio de transactivação transcripcional que se localiza na metade da extremidade C-terminal da proteína RUNX, uma região rica em prolina, serina e treonina (domínio PST). Ele é necessário para a regulação transcripcional RUNX-mediada e esta envolvido em interações funcionais com outros fatores de transcrição, co-ativadores e co-repressores. A meio do domínio PST localiza-se o NMTS (sinal de localização sub-nuclear).^{5,10,37,38}

– O domínio de repressão transcripcional localizado nos últimos 5 últimos aminoácidos da extremidade C-terminal e que engloba o “motif VWRPY”, com o qual a TLE2 (pertencente

à família Gro/TLE, que é uma família de co-repressores) vai interagir, inibindo a atividade transcripcional do RUNX2.^{5,10,39}

De forma a iniciar o programa genético que culmina com a expressão de genes importantes para o fenótipo ósseo, a proteína RUNX2 terá de se associar com a proteína CBF β , formando um heterodímero.¹⁰ O domínio RHD da proteína RUNX2 vai interagir com a proteína CBF β , permitindo dessa forma que este domínio aumente a afinidade da proteína com o ADN.¹⁰ As regiões do ADN as quais se unirá o heterodímero formado pela RUNX2/CBF β estão localizadas na região correspondente ao promotor dos seus genes alvo.⁴⁰⁻⁴³ Ao unir-se a uma sequência tão específica de ADN, o RUNX2 fornece um plataforma estrutural de onde podem ser elaborados complexos macromoleculares regulatórios onde se incluem maquinaria para reparação de histonas e remodelação da cromatina, formando dessa forma microambientes que permitem o “crosstalk” entre a região proximal e a região distal do promotor em questão e a consequente transcrição do gene, bem como a formação de microambientes que levem a repressão do gene, dependendo das proteínas á qual se associa o RUNX2.^{41,42}

4.1- Papel do gene RUNX2

O esqueleto ósseo é formado por dois tipos principais de tecidos- cartilagem e osso e por 3 grandes tipos de células- os condrocitos na cartilagem e os osteoblastos e osteoclastos no tecido ósseo, desempenhando cada uma delas funções essenciais no desenvolvimento e na manutenção da integridade óssea.³⁹

Devido há não redundância de funções destas células, defeitos na diferenciação ou na função em cada um destes três tipos celulares, originará repercussões significativas, facilmente comprovadas pela constatação da existência de um elevado número e frequência de doenças genéticas ou adquiridas do osso e cartilagem.^{39,44}

O gene *RUNX 2* tem uma influência chave no processo de desenvolvimento ósseo, sendo que alterações no mesmo afetam de forma significativa a diferenciação osteoblástica e dessa forma a formação óssea.⁷ Trabalhos desenvolvidos por Tang *et al*, confirmaram isso mesmo apontando o gene *RUNX2* como o principal gene regulador da expressão de genes osteoblásticos específicos.⁸ Por este motivo este gene é muitas vezes apelidado como “master gene”, dado assinalar um ponto de viragem, teoricamente irreversível, determinando e comprometendo o destino destas células.^{6,19,45}

Os osteoblastos são as células responsáveis pela formação óssea, derivando de células mesenquimatosas indiferenciadas e pluripotenciais.^{10,43,44} O seu processo de formação, designado por osteoblastogénese, é controlado por fatores de crescimento e de transcrição. Englobam-se nesse grupo as proteínas morfogénicas ósseas (BMP) e o factor de crescimento transformante β , que são responsáveis por regular o desenvolvimento embrionário e a diferenciação do osteoblasto.^{41,43} As BMP são capazes de ativar toda a cascata de eventos que conduzem à formação de matriz óssea, constituindo potentes indutores dos processos de osteogénese através da estimulação de células mesenquimatosas em células osteoblástica, tendo por base a ativação do *RUNX2*.⁴³ A indução da expressão de *RUNX2* pelas BMP foi provada com a realização de vários estudos em que se procedeu à estimulação de células que normalmente não expressavam *RUNX2* com BMP7, o que levou a que essas células expressassem *RUNX2* antes mesmo da expressão de qualquer gene osteoblástico específico, sugerindo dessa forma que o *RUNX2* seria parte da cascata de sinalização dos BMP.^{24,43} Este é o primeiro passo para que a célula mesenquimal indiferenciada seja futuramente uma célula osteoprogenitora e não qualquer outra da linhagem mesenquimal.⁴¹⁻⁴³

Contudo o papel do gene *RUNX2* não se restringe unicamente a essa fase inicial do processo da osteoblastogénese, sendo o mesmo um dos controladores principais das mudanças

regulatórias que medeiam a ativação temporária e/ou repressão do crescimento celular, bem como do progresso dos osteoblastos pelos diversos estádios de diferenciação, controlando a maturação dos osteoblastos e sua transição para osteócitos.⁴⁰⁻⁴² Para tal o gene *RUNX2* vai codificar fatores de transcrição que induzem a diferenciação dos osteoblastos sendo responsável pela expressão de proteínas específicas da matriz óssea tais como a osteocalcina, osteopontina, colagénio tipo I e sialoproteína óssea.^{41,42} Esses fatores de transcrição podem agir diretamente, ligando-se a regiões específicas do ADN, ou ativar uma complexa reação em cascata, recrutando enzimas que vão catalisar a transcrição de genes osteoblásticos, sendo que a grande maioria dos genes que codificam a expressão das proteínas específicas da matriz óssea contêm locais de ligação específicos para o *RUNX2* nos seus respetivos promotores.^{40,41,45} Estudos utilizando murganhos comprovaram isso mesmo, demonstrando que murganhos com reduzida expressão de *RUNX2* apresentavam também uma reduzida expressão de genes que codificam as principais proteínas da matriz como a osteocalcina, sialoproteína e o colagénio tipo I.²⁸ De entre os estudos realizados salientam-se os trabalhos de Otto *et al*, utilizando murganhos onde a mutação no gene *RUNX2* foi induzida por radiação e que comprovaram que mutações no gene *RUNX2* originavam proteínas *RUNX2* “-truncadas”, não capazes de transactivar os genes que codificam as proteínas da matriz óssea, em especial a osteocalcina, mesmo após aumento das BMP e TGF β , levando dessa forma a uma hipomineralização do esqueleto.^{45,46}

Apesar de durante muito tempo se ter pensado que a displasia cleidocraniana atingia apenas ossos derivados de um processo de ossificação intramembranosa, hoje em dia sabe-se que ossos que derivam de um processo de ossificação endocondral podem também ser atingidos.^{28,47,48}

A ossificação endocondral engloba a condensação mesenquimal de células indiferenciadas, seguida da proliferação de condrocitos, diferenciação de condrocitos

hipertróficos e mineralização.^{28,44,47,48} A proliferação de condrocitos forma colunas paralelas na placa de crescimento do osso que se caracterizam pela expressão de colagénio tipos II, IX e XI e proteoglicanos. Após a diferenciação os condrocitos tornam-se hipertróficos e começam a produzir fosfatase alcalina e colagénio tipo X.^{44,47,48} Os condrocitos completamente diferenciados, entram em apoptose e a matriz cartilaginosa será mineralizada e substituída por tecido ósseo. Esses condrocitos maduros expressam simultaneamente factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) que induz a invasão da cartilagem por vasos sanguíneos e metaloproteinases da matriz (MMPs) que ajudam a degradação da matriz cartilaginosa.^{44,47,48}

O RUNX2 vai desempenhar um papel importante na condrogénese dado induzir a transactivação dos genes Indian hedgehog (Ihh) e Col10 α 1 que codificam o colagénio tipo X e as MMP13 respetivamente.⁴⁸ A sua expressão é suprimida pela proteína SOX9 um factor de transcrição indispensável para a condrogénese, que começa a ser expresso na célula osteocondroprogenitora mesenquimal e provoca a transactivação de vários genes específicos para a proliferação dos condrocitos, sendo que os fatores de transcrição RUNX 2 e RUNX3 são essenciais para a maturação hipertrófica e para a diminuição da expressão da proteína SOX.⁴⁸

O papel do gene *RUNX2* na condrogénese não se esgota aqui, sendo ele também responsável pela transactivação de genes que codificam o VEGF, regulador essencial da angiogénese durante o processo de ossificação endocondral.⁴⁷

Estudos realizados em murganhos homozigóticos para a mutação no gene *RUNX2*, confirmaram isso mesmo, demonstrando nesses murganhos a ausência de hipertrofia dos condrocitos e a não existência de vascularização da cartilagem calcificada.²⁴

Para além da sua função a nível do esqueleto, o gene *RUNX 2* desempenha importante papel na regulação das interações mesenquimal-epitelial chave, que controlam a morfogénese do dente e a histodiferenciação avançada do órgão epitelial de esmalte, agindo como inibidores

da formação de supranumerários.^{8,17,45,47} O principal local de expressão de *RUNX 2* durante a odontogénese é a papila mesenquimal, sendo que os níveis de expressão são maiores previamente ao desenvolvimento da cora dentária e decaindo após a sua formação.¹⁴ Para além do tecido mesenquimal da papila, o gene *RUNX2* é também expresso a nível do folículo dentário e do ligamento periodontal.⁷

Estudos sobre os mecanismos celulares da erupção dentária em murganhos heterozigóticos para a mutação no gene *RUNX2*, demonstraram a existência nestes de um número reduzido de osteoclastos, que são essenciais para a reabsorção normal do osso alveolar durante a erupção dentária.^{11,21} Foi também possível constatar uma redução da capacidade das células do ligamento periodontal para a indução de diferenciação osteoclástica.⁷ O número reduzido de osteoclastos nestes pacientes conduz a um atraso na erupção dentária e a um aumento do número de dentes inclusos.^{11,21} Dessa forma temos mais uma prova que mutações no gene *RUNX2* conduzem a desregulações no mecanismo de desenvolvimento ósseo e dentário e no seu normal crescimento.¹¹

4.2- Mutações e Polimorfismos no Gene *RUNX2*

Inúmeras mutações no gene *RUNX2* foram identificadas em indivíduos com displasia cleidocraniana, sendo que a grande maioria delas atinge o domínio RUNT, impedindo a sua ligação ao ADN.^{9,38,46} Tais mutações levam à perda de função da proteína *RUNX2*, sendo a haploinsuficiência o mecanismo patogénico proposto responsável pela displasia cleidocraniana. Diminuições na atividade do gene *RUNX2* de aproximadamente 25% do normal são suficientes para desencadear a displasia cleidocraniana.^{5,9}

Das mutações mais frequentemente encontradas salientam-se deleções, inserções, mutações nonsense, mutações missense e mutações de splicing.^{2,10,20,29} Apesar de já terem sido

encontradas, grandes deleções, bem como translocações ou inversões cromossomais constituem causas raras de displasia cleidocraniana.¹⁰ Enquanto a maioria das mutações missense se localiza exclusivamente a nível do domínio RUNT, mutações nonsense, mutações de splicing, inserções e deleções já se encontram mais dispersas por todo o gene *RUNX2*.³⁸ No que toca as deleções no gene *RUNX2*, as mesmas geralmente envolvem apenas um número reduzido de pares de bases, sendo que em apenas um único paciente foi detetada uma grande deleção abrangendo tanto o gene *RUNX2* como o gene *VEGF* (factor de crescimento endotelial vascular).⁴⁶ Recentemente foram identificadas deleções heterozigóticas, duplicações do gene *RUNX2*, bem como largas duplicações downstream, em pacientes com displasia cleidocraniana.⁵

Não obstante do número de mutações desde já conhecidas no gene *RUNX2*, o screening de mutações ainda está longe de estar terminado e novas mutações ainda serão descobertas para enriquecer o conhecimento das bases moleculares da patogenia da displasia cleidocraniana, sendo que até hoje 62 mutações causadoras da doença, já foram detetadas.^{9 29}

4.3- Correlação Genótipo-Fenótipo

A expressão fenotípica da displasia cleidocraniana varia em função da penetrância, sendo variações verificadas quer entre famílias, quer entre membros da mesma família afetados com a síndrome.^{2,5,10,15,16} Elas podem oscilar desde alterações ligeiras, restringidas unicamente a alterações dentárias com ligeira anomalia clavicular associada, até alterações severas em que existem todas as alterações típicas de displasia cleidocraniana, bem como osteoporose generalizada e em casos extremos seringomielia.^{10,15} Comum a todos os casos de displasia cleidocraniana parece ser a presença de alterações dentárias e de hipoplasia clavicular, mesmo que em graus muito frustres.^{10,15}

Associações claras correlacionando fenótipo-genótipo ainda não foram inteiramente estabelecidas, sendo que apesar disso vários estudos foram realizados tentando relacionar especificamente mutações no gene *RUNX 2* com manifestações clínicas da síndrome.⁴⁹

Zhou *et al*, em 1999 estudaram 26 casos de displasia cleidocraniana em 17 famílias, tendo descoberto 16 novas mutações.³⁵ A maioria delas eram mutações “*Missense de novo*”, que atingiam o domínio RUNT, impedindo quer ligação ao ADN, quer a transactivação genética. Estas mutações juntamente com as mutações causadoras da terminação prematura do domínio RUNT seriam as responsáveis pelos fenótipos típicos de displasia cleidocraniana via abolição da atividade de transactivação da proteína mutante, causando como tal haploinsuficiência.³⁵ Nesse estudo Zhou *et al*, identificaram também 3 hipotéticas mutações hipomórficas, ou seja que resultariam apenas numa perda parcial da função proteica e que seriam responsáveis por um fenótipo muito heterogéneo que oscilava desde a existência de sinais clássicos de displasia cleidocraniana, até há presença isolada de anomalias dentárias, em especial atraso na erupção da dentição permanente.³⁵

Yoshida *et al*, em 2002, estudaram 24 indivíduos com sinais clássicos de displasia cleidocraniana, concluindo existir uma correlação direta entre a altura final dos indivíduos e a atividade residual de transactivação do gene *RUNX2*, mediada pelo domínio RUNT e entre o numero de supranumerários e o grau de estatura, em que quanto maior o numero de supranumerários mais pequenos seriam os indivíduos.^{19,45,49} Contudo Tessa *et al*, não conseguiram estabelecer qualquer relação entre alteração no domínio RUNT e a presença de estatura diminuída.⁴⁵

Baumert *et al* avaliaram num primeiro trabalho, 31 pacientes, constatando que pacientes com a mesma mutação apresentavam a mesma variação de fenótipo.³⁵ Num segundo trabalho em 2005, sequenciaram o gene *RUNX2* de 29 paciente com displasia cleidocraniana, de 19

famílias sem ligações familiares, tendo encontrado cerca de 12 diferentes mutações do gene *RUNX2*, salientando a grande variabilidade clínica.³⁵ Com a realização deste dois trabalhos, Baumert concluí que a presença ou ausência de alterações encontradas nos pacientes portadores da síndrome estava na dependência direta do grau de variação na expressão do gene.³⁵

Trabalhos de Bufalino em 2012, sugeriram que mutações que afetem o domínio RUNT se associavam a anomalias dentárias graves tais como presença de dentes supranumerários, ou ausência de erupção de múltiplas peças dentárias, enquanto mutações que não afetassem o domínio RUNT iriam provocar anomalias dentárias moderadas.⁵

Recentemente mutações frameshift no codão Pro402 foram associadas com osteoporose, levando a fraturas ósseas recorrentes e escoliose.⁴⁹

Dessa forma podemos concluir que as correlações genótipo-fenótipo revelam uma dependência quantitativa entre a severidade das alterações esqueléticas e dentárias e o tipo e a localização de mutação no gene *RUNX2*.¹¹ Pese embora uma correlação possa ser encontrada entre um defeito particular num gene e um determinado fenótipo, ainda estamos longe de compreender o mecanismo interativo do controle de proteínas codificadas durante a embriogénese, existindo um risco que devemos ter sempre em conta de associar-se, de uma maneira falso-positiva, um determinado fenótipo com um determinado gene.⁵⁰

5- Características clínicas da doença

Mais de 100 características clínicas foram atribuídas a esta síndrome, as quais de uma maneira generalizada são agrupadas em 3 grupos: características craniofaciais, características esqueléticas e características dentárias.^{19,36} Tal variabilidade fenotípica vai contribuir não só para dificultar o diagnóstico diferencial entre a displasia cleidocraniana e outras displasias ósseas, como contribuí para o aumento de casos subdiagnosticados da mesma na prática clínica.^{11,15} Se acrescemos a isso o facto de muitos dos portadores da síndrome possuírem uma vida perfeitamente normal, sem qualquer tipo de complicação sistémica, compreendemos as razões que levam á dificuldade e ao atraso no diagnóstico da mesma.^{2,15}

Clinicamente podemos dividir os casos de displasia cleidocraniana em 4 tipos diferentes: um primeiro tipo onde se incluem pacientes com manifestações clínicas típicas da síndrome e história familiar da mesma, um segundo tipo onde se incluem os paciente com manifestações típicas da síndrome mas sem história familiar da mesma, um terceiro tipo em que se incluem os pacientes que apresentam manifestações atípicas da síndrome e presença de história familiar da mesma e um quarto tipo em que se incluem os pacientes que não apresentam sinais típicos da síndrome nem possuem história familiar da mesma.²⁹ Socorrendo-nos apenas das manifestações clínicas da síndrome e dos exames imagiológicos, podemos constatar que os dois primeiros tipos não são de difícil diagnóstico, contudo os últimos dois tipos já apresentam um grau maior de dificuldade diagnóstica, em especial o quarto tipo.²⁹

Existem contudo algumas manifestações clínicas que quando presentes em simultâneo, são consideradas patognomónicas para o diagnóstico de displasia cleidocraniana e que constituem a chamada tríade da displasia cleidocraniana, são elas: ausência total ou parcial das clavículas, persistência na abertura das suturas e fontanelas e a presença de anomalias dentárias

tais como a presença de dentes permanentes inclusos, presença de dentes supranumerários e retenção de dentes decíduos.^{16,27}

Seguidamente iremos abordar as principais manifestações clínicas da displasia cleidocraniana dividindo-as por diferentes regiões anatómicas.

5.1- Alterações Cranianas

Existem dois processos de ossificação dos ossos do crânio. Um forma o condrocrânio e outro forma o desmocrânio.⁸ No condrocrânio existe substituição de cartilagem por osso, processo denominado de ossificação endocondral, que se inicia por volta do 40º dia de gestação com a conversão das células mesenquimatosas em cartilagem e que ocorre essencialmente nos ossos da base do crânio.⁸ No desmocrânio o tecido ósseo é formado diretamente por condensação do tecido conjuntivo, processo denominado de ossificação intramembranosa e que ocorre essencialmente nos ossos da calvaria.⁸

Como atrás foi dito, a displasia cleidocraniana afeta tecido ósseo formado quer por ossificação endocondral, quer por ossificação intramembranosa, sendo que dessa forma não será de estranhar que o crescimento craniano possa apresentar múltiplas alterações nesta síndrome.^{24,28}

Desde cedo podemos constatar a presença de alterações cranianas nos doentes afetados por esta síndrome, nomeadamente pela diminuição severa da mineralização dos ossos da calote e da calvaria, visível desde o segundo ou terceiro trimestres de gestação e que em casos extremos poderá levar a ausência dos ossos parietais na altura do nascimento.^{14,24,32} Dessa forma a base do crânio nesses doentes apresenta-se displásica e com crescimento reduzido, o que origina um crânio largo e curto, conferindo uma aparência braquicefálica ao mesmo, podendo por vezes encontrar-se um foramen magno largo.^{11,14,19,27,32}

Outras das alterações cranianas típicas desses doentes e que fazem parte da tríade patognomónica da síndrome são o encerramento tardio das suturas (em especial da sutura sagital) e das fontanelas (em especial da fontanela anterior), conferindo ao crânio um aspeto achatado, condição muitas vezes conhecida como “ Arnold Head”, sendo frequente a existência de bossas frontais, biparietais e occipitais.^{6, 11,19, 21, 27, 30, 32} Com o avançar da idade as áreas não ossificadas a nível das fontanelas vão ficando mais pequenas, devido a presença de centros de ossificação secundários, resultando na formação de ossos Wormianos, particularmente localizados em volta da sutura lambdoide.^{3,14-16,24,32} Contudo nem sempre tal acontece, sendo que em alguns casos as fontanelas podem permanecer abertas durante a vida adulta, em especial a fontanela bregmática.^{1,4,8}

Outros ossos cranianos geralmente afetados nesta síndrome são os ossos temporais e o osso esfenoide.^{4,22} As alterações a nível do osso temporal ocorrem especialmente a nível das células aeríferas da porção mastoide, que geralmente são pequenas ou mesmo ausentes, podendo não existir pneumatização das mesmas.⁴ Os defeitos a nível do osso esfenoide relacionam-se com hipodesenvolvimento do mesmo, que conduzirá como veremos mais à frente à presença de hipertelorismo.²²

Alterações cranianas presentes mais raramente em doentes com esta síndrome são a persistência de sincondrose occipital posterior e a existência de sulco frontal visível, resultado da ossificação incompleta da sutura metópica.^{8,24}

5.2- Alterações Faciais

As crianças e adultos com displasia cleidocraniana apresentam uma aparência facial característica, com crânio de aspeto globoso, contrastando com uma face pequena.^{1,19,27} Para tal

contribui não só a presença das alterações cranianas acima referidas, nomeadamente a frequente existência de bossa frontal e o perfil braquicefálico do crânio, como também a presença de alterações verificadas a nível do maciço facial ósseo, responsáveis por uma hipoplasia do terço médio da face.¹

A hipoplasia do terço médio da face deve-se a um crescimento deficiente global do andar médio da mesma, nomeadamente da maxila, que combinado com uma direção do crescimento condilar da mandíbula para a frente, para cima e com rotação anterior em relação à base do crânio, conferem a esses doentes um falso prognatismo mandibular.^{1,7,11} Dessa forma os portadores desta síndrome geralmente apresentam uma relação esquelética maxila mandíbula do tipo classe III.^{1,7,17,32}

A justificação para a alteração na direção de crescimento mandibular, reside nas alterações anatómicas tipicamente encontradas nos doentes com a síndrome, nomeadamente a existência de um ramo ascendente estreito, com a presença de processo coronoide delgado e ponteadado.^{1,11,17} O crescimento vertical encontra-se diminuído, com desenvolvimento vertical pobre do osso alveolar, ocorrendo a maioria do seu desenvolvimento no plano horizontal.^{1,11} Os trabalhos realizados por Ishii *et al*, e posteriormente confirmados por Richardson e Deussen, confirmaram isso mesmo, demonstrando que pacientes jovens com displasia cleidocraniana apresentavam mandíbulas com proporções e morfologia relativamente normais, enquanto pacientes mais velhos apresentavam sinais mais tipos das alterações mandibulares da displasia cleidocraniana.¹⁹ Os autores propuseram que essas diferenças poderiam ser devidas ao pronunciado crescimento horizontal da mandíbula nesses pacientes, fruto da ausência de crescimento vertical, bem como devido as alterações na erupção dos dentes permanentes.¹⁹

Outras das alterações passíveis de ser encontrada na mandíbula dos doentes com a síndrome, apesar de raramente observada, é o atraso na ossificação da sínfise mandibular.^{16,22,24,32}

Para além da mandíbula e da maxila, outros ossos do maciço facial podem estar alterados nesta síndrome.^{21,22} Dessa forma poderemos encontrar hipodesenvolvimento dos seios paranasais ou mesmo sua ausência, ausência ou hipodesenvolvimento dos ossos nasais, presença de sulcos naso-labiais pronunciados e hipodesenvolvimento dos ossos lacrimais.^{16,21,22,27} A presença de ponte nasal larga, achatada e lisa, fruto de um aumento da distância entre as orbitas (hipertelorismo) por hipodesenvolvimento do osso esfenóide e a presença de uma moderada exoftalmia, devida ao aumento da altura vertical da órbita comparada com a sua largura e da depressão do teto da órbita, podem também ser encontrados nesses doentes.^{1,30,51}

Também típico é a presença de lábios mal definidos, com lábio superior pequeno.²²

5.3- Alterações otorrinolaringológicas

Alterações a nível otorrinolaringológico são também frequentemente observáveis em portadores de displasia cleidocraniana.²⁸ Tal facto não é de estranhar uma vez que o ouvido externo, ouvido médio e base do crânio têm origem em centros de ossificação intramembranosa e endocondral.²⁸ Estudos desenvolvidos por Cooper *et al*, permitiram demonstrar isso mesmo, concluindo que pacientes com displasia cleidocraniana apresentam um aumento de patologia otológica quando comparados a indivíduos normais, salientando-se a perda auditiva (38% mais elevada que em indivíduos normais) e a otite média recorrente (62% mais elevada que em indivíduos normais).^{2,28} Devido a este risco aumentado Cooper *et al*, recomendaram que indivíduos portadores desta síndrome sejam sujeitos a avaliações auditivas, quer ao nascimento,

quer durante a infância.^{2,28} Mesma conclusão foi retirada por Visosky *et al*, após análise otorrinolaringológica de nove pacientes com displasia cleidocraniana, em que demonstraram uma grande variabilidade de expressão no que toca as alterações auditivas encontradas, motivo pelo qual recomendaram avaliações periódicas por otorrinolaringologistas, onde se incluía realização de exames audiológicos completos.²

A diminuição da acuidade auditiva e o aumento do risco de infeções recorrentes são de facto as principais alterações otorrinolaringológicas encontradas nos doentes com displasia cleidocraniana.^{2,28} Numerosos estudos descreveram a presença de estreitamento a nível do canal auditivo externo, como a causa de tais alterações.^{2,28} A perda auditiva nesses pacientes é progressiva e mista, afetando tanto a componente neurosensorial, quanto a componente condutiva se bem que as alterações nesta última predominem.² As principais causas de perda da componente condutiva devem-se a anormalidade do canal auditivo externo, sendo que outras causas como a disfunção da tuba de Eustáquio, disfunção estrutural ou funcional do osso temporal, otite média, a formação anormal do palato ou a malformações dos ossículos também a podem justificar.^{2,32} Raramente a causa do défice auditivo residirá em problemas a nível da cóclea ou problemas a nível dos nervos auditivos, sendo ainda mais raras as vezes em que se encontrem isoladamente.³²

Outras alterações otorrinolaringológicas encontradas nestes doentes são a existência de sinusites recorrentes, a existência de obstrução das vias aéreas superiores e de apneia do sono.² Em casos mais severos, os doentes podem apresentar disfunções de tal forma graves da tuba de Eustáquio, que obrigam a colocação de tubos de timpanostomia.³²

5.4- Alterações orais e dentárias

Como já foi referido, as anomalias dentárias são a principal causa de morbidade em pacientes com displasia cleidocraniana, interferindo com a linguagem, mastigação, deglutição, respiração e audição.¹⁵ Elas são observadas em cerca de 93,5% a 94% dos indivíduos portadores da síndrome.^{11,33}

Apesar das anomalias dentárias provocadas pela displasia cleidocraniana serem mais frequentes e severas a nível da dentição permanente, podem também afetar a dentição decídua, não sendo raro encontrar em adultos portadores desta síndrome a presença de dentição mista.^{1,11,21,28} As alterações dentárias mais comumente encontradas relacionam-se com anomalias de número (nomeadamente a presença de dentes supranumerários na dentição permanente), anomalias de forma, anomalias eruptivas (atraso na reabsorção e na exfoliação da dentição decídua e atraso ou ausência da erupção da dentição permanente) e anomalias estruturais (hipoplasia dentinária e ausência de cimento celular).^{17-20,22}

No que toca à dentição decídua a formação, maturação e erupção dentária são usualmente normais. As principais alterações encontradas relacionam-se com retenção prolongada por falta de esfoliação ou reabsorção fisiológica das raízes, sendo que a extração da dentição decídua não estimula a erupção dos dentes permanentes.^{1,17,36} Outro motivo que justifica a retenção prolongada relaciona-se com a presença de uma gengiva fibrosada sobreposta ao folículo dentário.⁵²

A nível da dentição permanente podemos constatar a presença de alterações tais como: atraso ou ausência da sua erupção, erupção ectópica e morfologia anormal (em especial das suas raízes).^{15,53} Dessas a alteração mais frequentemente observada é o atraso ou mesmo ausência na sua erupção.¹ Tal pode ser associado á diversos fatores tais como: dilaceração das coroas e/ou raízes com dentina globular e esmalte hipoplástico, ausência de rizólise dos dentes

decíduos, presença de barreiras físicas (representadas pela presença de uma gengiva muito fibrosada sobre os folículos dentários), aumento da densidade óssea em algumas regiões dos maxilares e distúrbios na reabsorção do osso alveolar (pela presença de uma grande quantidade de cemento acelular com diminuição ou ausência de cemento celular nas raízes dos dentes permanentes e formação incompleta da lâmina dentária).^{4,15,27} A própria presença de dentes supranumerários pode impedir a normal erupção da dentição permanente.^{15,16,17} Contudo nestes doentes a erupção dos primeiros molares permanentes ocorre de forma espontânea, muito devido á diminuída espessura da camada óssea que os mesmos têm de atravessar.¹⁵

A presença de supranumerários é também um achado frequente em doentes com displasia cleidocraniana, podendo o seu número ser elevado, tendo já sido relatado por Rivzi *et al*, um caso em que um doente com a síndrome apresentava 64 dentes supranumerários.²¹ Os dentes supranumerários podem existir tanto na maxila como na mandíbula, tanto erupcionados como inclusos, sendo mais frequentes a nível da região dos pré-molares.^{1,4} Uma possível explicação para a existência de dentes supranumerário nestes pacientes foi proposta por Jensen e Kreiborg, segundo os quais a presença dos mesmos se relacionava com a ativação de restícios da lâmina dentária que não foram reabsorvidos durante a odontogénese.¹⁸ Outra possível explicação para o seu aparecimento é a ausência de inibição ou reabsorção incompleta dos gérmenes dentários.⁷ Associado aos supranumerários, encontram-se muitas vezes formações císticas, principalmente a nível da região dos pré-molares.^{1,28,33}

Outras alterações dentárias apresentam uma maior incidência em doente com a síndrome, quando comparados a indivíduos normais, incluindo-se aqui a fusão e geminação das raízes dentárias, a hipoplasia do esmalte, a presença de diastemas e número de cáries dentárias.^{7,55}

Existem ainda algumas questões que não se encontram totalmente esclarecidas relativamente às alterações dentárias encontradas nos portadores da síndrome, em especial a

razão da ausência de cemento celular nos dentes erupcionados de ambas as dentições, sem que exista um espessamento maior do cemento acelular primário.⁵³

Em termos orais, para além das alterações dentárias, existem outras alterações que podem ser observadas nos portadores desta síndrome, nomeadamente a presença de um palato ogival, com um arco palatino alto e estreito, existindo nestes doentes uma prevalência aumentada comparativamente á população normal, de fendas palatinas completas ou parciais, tanto a nível do palato duro como do palato mole.^{2,3,21,24}

5.5- Alterações da cintura escapular

O facto de as clavículas serem uma das primeiras estruturas ósseas a sofrer ossificação, (que ocorre por volta da 6ª semana de vida intrauterina), tornam-na na estrutura óssea mais vezes atingida, na displasia cleidocraniana.^{1,4} As alterações claviculares encontram-se de facto entre as principais características clínicas desta síndrome, sendo raro não encontrar portadores da síndrome com alterações claviculares.¹¹

Entre as alterações que podemos encontrar salientam-se a aplasia ou hipoplasia das clavículas, que podem ter atingimento uni ou bilateral, sendo na grande maioria das vezes bilaterais e sendo que quando o atingimento é unilateral são mais frequentes do lado direito, que do lado esquerdo.^{1,3,4,13,14,24,26} Dessas a hipoplasia das extremidades acromiais é a mais frequente, apresentando-se a aplasia bilateral completa das clavículas em apenas 10% dos casos.^{1,3,24,26,27} Outras formas menos comuns de envolvimento clavicular incluem a presença de dois fragmentos de clavícula separados ou a ausência da extremidade esternal com presença da extremidade acromial.^{24,26} O segmento em falta pode estar substituído por uma pseudoartrose fibrosa ou por uma corda fibrosa.²⁴

Dependendo do grau de hipoplasia clavicular, a aparência do portador da síndrome ao exame físico pode variar desde a existência de ligeiras depressões na pele (a nível da região clavicular), até à presença de ombros inclinados para baixo ou em casos de ausência de clavículas, à capacidade do portador da síndrome de realizar movimentos insolitamente amplos dos ombros, conseguindo em adução forçada aproximar os mesmos à frente do tórax, até se juntarem na linha média.^{3,7,24}

Por vezes, mesmo à palpação os pacientes podem não apresentar alterações detetáveis, apresentando clavículas palpáveis.²⁴ Tal situação pode ocorrer em portadores da síndrome cujas alterações a nível clavicular se traduzam por pequenas hipoplasias a nível da extremidade acromial, com presença de cordas fibrosas.²⁴ Nestes casos o diagnóstico só é possível recorrendo a exames de imagem.²⁴

A nível de cintura escapular, para além das alterações claviculares, os portadores da síndrome podem apresentar hipoplasia da escápula, com deficiências a nível da fossa supra-espinhosa e da faceta acromial.²⁴

As alterações claviculares e escapulares verificadas nestes pacientes podem originar variações a nível de tamanho, origem e inserção dos músculos relacionados com essas estruturas ósseas, sendo contudo a função muscular geralmente preservada.²⁴

5.6- Alterações da cintura pélvica

Alterações a nível da cintura pélvica são também rotineiramente encontradas nestes pacientes, de tal forma que Crouzon e Buttier propuseram o nome de “forma cleidocraniana pélvica” para esta síndrome.²⁴ Apesar de frequentemente presentes, a maioria das anomalias

morfológicas a nível da cintura escapular não impedem os portadores da síndrome de efetuar a sua vida normal, não limitando os seus movimentos.²⁴

Dentre as principais alterações encontradas, salienta-se a presença de uma sínfise púbica alargada devido a um aumento da distância dos ossos púbicos, fruto de um atraso na sua ossificação.²⁴ Em casos extremos indivíduos adultos podem ainda permanecer sem encerramento da sínfise púbica.⁴

Hipoplasia e rotação anterior das asas ilíacas e alargamento da articulação sacroilíaca são também observáveis.^{24,26,32}

5.7- Alterações do tórax e coluna vertebral

Os portadores desta síndrome apresentam geralmente uma caixa torácica pequena e em forma de sino, com costela curtas e oblíquas.^{3,24,26,27} Essa exiguidade da caixa torácica pode ser, embora muito raramente, causa de insuficiência respiratória na infância.^{24,27} Daí a diminuição da capacidade respiratória, devido às deformidades torácicas ser causa possível de dispneia e fadiga nesses doentes.³⁰

Anormalidade de número no que se refere às costelas, tais como ausências de costelas ou presença de costelas cervicais, podem estar presentes, mas são raras.²⁴

Anomalias vertebrais como cifose, escoliose e cifo escoliose são frequentes em indivíduos com displasia cleidocraniana.^{3,8,36} Estudos realizados por Cooper *et al*, concluíram que a escoliose era significativamente mais comum em indivíduos portadores de displasia cleidocraniana do que na população geral, concluindo que 17% dos indivíduos diagnosticados com displasia cleidocraniana apresentavam escoliose.²⁰

O facto do desenvolvimento embriológico da coluna vertebral ser um processo rápido e complexo, justifica essa situação.⁸ Os seus padrões anatómicos são formados no mesenquima

durante as 6 primeiras semanas de desenvolvimento intrauterino, sendo que defeitos na formação ou segmentação das vertebra primitivas, ocorrem neste período.⁸ Uma vez estabelecido o “molde” mesenquimal anormal as fases cartilaginosas e ósseas seguem esse padrão e anomalias vertebrais são visíveis ao nascimento.⁸ A incompleta ossificação dos contornos dos arcos vertebrais embriológicos origina várias deformidades vertebrais, tais como a cifose, escoliose, espinha bífida e hemi-vertebras.¹ Pacientes com displasia cleidocraniana e escoliose progressiva devem realizar TAC e RM de forma a excluir a presença de siringomielia.¹

5.8- Alterações do membro superior e do membro inferior

São várias as anomalias que podem ser encontradas simultaneamente a nível das mãos e dos pés, nos portadores de displasia cleidocraniana. Uma das mais frequentes é a presença de epífises proximais (denominadas pseudo-epífises) e distais na base dos segundos metacarpos e metatarsos, conduzindo a um excessivo crescimento e comprimento dos mesmos.²⁴ Também frequentemente encontrado é a existência de encurtamento excessivo das falanges distais e das falanges médias do 2º e 5º dedo, conferindo aos mesmos uma aparência cónica.^{24,26} A hipoplasia ou displasia das unhas e em casos extremos a sua ausência, também podem ser encontradas tanto a nível dos pés como das mãos, bem como mais raramente, a presença de clinodactilia bilateral.^{20,24,26}

Especificamente a nível das mãos desses doentes poderá ser encontrado atraso na ossificação dos ossos do carpo, enquanto que ao nível dos pés poderá ser encontrada uma ossificação incompleta dos ossos tarsos e metatarsos e pé plano.³³ O pé plano é causa frequente de consulta em portadores da síndrome, sendo encontrado em 57 % desses pacientes.^{3,33}

Alterações a nível femoral são outro dos achados típicos nesses doentes, traduzindo-se pela existência de epífises femorais largas, ampla cabeça femoral e frequentemente coxa vara, acompanhada de uma claudicação intermitente da marcha.^{3,24} O facto de estes pacientes possuírem uma epífise femoral superior mais alta que larga, origina o aspeto típico em chapéu ou “chef’s hat appearance”.³

O *genu valgum* é também frequentemente encontrado e é causa comum de consulta.³ 28% das crianças portadoras da síndrome com menos de 5 anos apresentaram *genu valgum*.³³

5.9- Alterações musculares e ligamentares

Alterações a nível muscular tais como alterações no tamanho, origem e inserção, foram também relatadas em portadores de displasia cleidocraniana. Entre as estruturas musculares mais afetadas estão: esternocleidomastóideo, trapézio, deltóide e o grande peitoral.²¹ Hipoplasia dos músculos masséteres, conduzindo a um hiperfuncionamento dos músculos temporais foi também relatada em portadores da síndrome.²¹

Para além das alterações musculares, hiperlaxidade ligamentar moderada localizada sobretudo a nível do cotovelo, pode ser identificada nesses doentes, não se traduzindo contudo em aumento da frequência de fraturas.³

5.10- Outras alterações

Indivíduos mais gravemente afetados pela displasia cleidocraniana podem apresentar osteoporose generalizada, diminuição da fosfatase alcalina, osteosclerose e osteopenia, bem como acentuada fragilidade óssea.³ Porém, estas são manifestações pouco frequentes, motivo

pelo qual as taxas de fratura não se encontram significativamente aumentadas em portadores da síndrome.²⁰

Alterações a nível estatural são também frequentemente encontradas. Pacientes com displasia cleidocraniana apresentam uma altura final reduzida quando comparada a indivíduos normais.^{4,11,24,26} Estudos demonstram que aproximadamente até aos 4-8 anos a altura dos pacientes com a síndrome é considerada normal. A partir dessa idade, os pacientes não acompanham mais o crescimento esperado.^{24,26} Jensen demonstrou que a diferença de altura comparativamente a indivíduos normais era mais pronunciada em pacientes do sexo feminino do que do sexo masculino.²⁴

A grande maioria dos portadores de displasia cleidocraniana apresenta um desenvolvimento intelectual normal, apesar de terem sido relatados casos de atraso mental ligeiro em portadores da síndrome.⁶ Atrasos no desenvolvimento das capacidade motoras como gatinhar e andar foram também relatados.³³ Estudos realizados por Cooper *et al*, comparando o desenvolvimento motor e de linguagem de indivíduos normais e de portadores de displasia cleidocraniana, demonstraram contudo que a única diferença significativa se encontrava a nível da idade em que iniciaram a marcha, que era ligeiramente mais tardia em indivíduos com a síndrome.²⁰ Indivíduos normais geralmente iniciam a marcha por volta dos 10,2 meses, enquanto portadores da síndrome geralmente iniciam a marcha por volta dos 12,8 meses.²⁰

Outras alterações mais raras descritas em pacientes com displasia cleidocraniana incluem a presença de ectopia renal cruzada, existindo um caso descrito por Mohan *et al*, em que se associava a displasia cleidocraniana a malformações vaginais e uterinas, tendo sido o portador da síndrome simultaneamente diagnosticado com doença ovárica poliquística bilateral e útero bicorno unicolor.^{26,28}

6- Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico de displasia cleidocraniana com manifestações típicas tais como hipoplasia clavicular, fontanelas e suturas abertas e presença de dentes supranumerários não é difícil, contudo quando as manifestações clínicas são ligeiras ou restritas, o seu diagnóstico torna-se complicado sem recorrer a análise genética.^{6,24}

A presença de hipoplasia clavicular, apesar de ser um forte sinal indicador da presença de displasia cleidocraniana, pode também ocorrer em outros síndromes ou mesmo fruto de entidades não síndromicas como a pseudoartrose congénita da clavícula.^{7,24} Hall chamou a atenção para uma diversidade de síndromes em que a agenesia ou hipoplasia clavicular congénita poderiam ser observadas.²⁴ O encerramento tardio das suturas não é também característica única da displasia cleidocraniana, podendo ser encontrado em situações em que haja aumento da pressão intracraniana ou craniosinostoses, em síndromes em que haja um crescimento ósseo deficiente ou uma diminuição da mineralização e em situações em que haja deficiências de crescimento ósseo/maturação óssea generalizadas.²⁴ A presença de dentes supranumerários também por sua vez, pode ser encontrada em outras situações síndromicas que não a displasia cleidocraniana.⁷

Para além destas três características, que quando presentes em conjunto são patognomónicas de displasia cleidocraniana, outras manifestações clínicas presentes na displasia cleidocraniana podem também ser encontradas numa multiplicidade de síndromes, motivo pelo qual é indispensável pensar em todos os diagnósticos diferenciais possíveis a fim de evitar erros no diagnóstico.²⁴

6.1- Pseudoartrose congénita da clavícula

Constituí um dos principais diagnósticos diferenciais a colocar quando existe presença de aplasia ou hipoplasia clavicular. Na grande maioria dos casos o envolvimento é unilateral, com um predomínio pelo lado direito.^{24,27} Estes casos representam uma entidade isolada e não síndromica, sendo esporádicos e não havendo envolvimento de outras estruturas ósseas.^{7,24}

6.2- Picnodisostose

Consiste numa doença óssea rara e hereditária, fruto de um defeito na função dos osteoclastos com osteosclerose.^{15,24} É causada por uma mutação no gene que codifica a catepsina K, uma protease lisossomal, excretada pelos osteoclastos, apresentando uma transmissão autossómica recessiva.⁴⁹

Apresenta como pontos comuns com a displasia cleidocraniana o facto dos doentes afetados apresentarem hipodesenvolvimento estatural, presença de deformidades craniofaciais, presença de ossos Wormianos, hipoplasia clavicular, atraso no encerramento das suturas e fontanelas e atraso na erupção dentária.^{7,15,24}

Existem contudo manifestações desta patologia que diferem das manifestações da displasia cleidocraniana e que permitem distinguir estas duas, tais como: o facto de o modo de transmissão da picnodisostose ser autossómico recessivo, a ausência de dentes supranumerários, o aumento da densidade óssea com uma fragilidade anormal do osso que se pode traduzir na presença de múltiplas fraturas ósseas, o facto de os portadores desta síndrome apresentarem nanismo e a presença de agenesia parcial das falanges distais das mãos e pés.^{15,27}

6.3- Síndrome de Yunis-Varon

Esta é uma síndrome autossómica recessiva rara, geralmente letal e que possui como principal característica em comum com a displasia cleidocraniana a presença de aplasia clavicular.²⁴

Caracteriza-se por uma deficiência no crescimento pré-natal, que origina atrasos no crescimento, suturas amplas da calvaria e fontanelas largas, diminuição da mineralização da calvaria, agenesia ou hipoplasia dos polegares, com restantes dedos dos pés aumentados, ausência ou hipoplasia das clavículas e displasia pélvica.²⁴ Disfunções intelectuais são frequentes nos portadores desta síndrome.⁷

A severidade desta síndrome associada às malformações dos membros, estrutura óssea irregular e por vezes esclerosada, permitem a sua distinção da displasia cleidocraniana.²⁴

6.4- Síndrome de Gardner

Trata-se de uma polipose familiar adenomatosa, de hereditariedade autossómica dominante, cujo gene implicado é o *APC*.⁷ Para além de possuir em comum com a displasia cleidocraniana o modo de transmissão, os portadores desta síndrome podem também apresentar a existência de inúmeros dentes supranumerários inclusos e dentes impactados.^{7,24}

Contudo, contrariamente a displasia cleidocraniana, os portadores desta síndrome apresentam múltiplos pólipos intestinais, múltiplos quistos sebáceos e múltiplos osteomas.²⁷

6.5- Síndrome de Rubinstein-Taybi

Trata-se de uma doença hereditária autossómica dominante, fruto de mutações no gene *CREBBP*, localizado no cromossomo 16, gene que codifica a proteína de ligação da proteína CREB.⁵⁶

Os pacientes com esta síndrome compartilham com os portadores de displasia cleidocraniana, o modo de transmissão, a presença de alterações esqueléticas que originam uma estatura média inferior à dos indivíduos normais, a presença de hálux valgus, de polegares largos e de palato arqueado.⁵⁶

Contudo e contrariamente aos pacientes com displasia cleidocraniana, apresentam obrigatoriamente défice intelectual, podendo este apresentar vários graus, situando-se o coeficiente de inteligência entre 40 e 50.¹⁵ A presença de microcefalias e expectativa de vida reduzida quando comparados a indivíduos normais são outras das diferenças relativamente a displasia cleidocraniana.^{15,56}

Outras alterações típicas nos portadores desta síndrome e que geralmente não se encontram em portadores de displasia cleidocraniana são: presença de glaucoma congénito, obstrução do ducto nasolacrimal, presença de defeitos cardíacos congénitos (tais como defeitos a nível do septo e ductus arterioso patente) e de anomalias dermatológicas (nomeadamente a formação de quelóide).⁵⁶

6.6- Displasia Mandibulo-Acral

Esta patologia associa-se a mutações nos genes *LMNA* ou *ZMPSTE24*, tendo uma transmissão autossómica recessiva.⁴⁹ A sua principal característica é a acro-osteólise com progressiva perda de osso a nível das falanges distais.²⁴ Dessa forma portadores desta displasia,

apresentam ao exame radiológicos das mãos e pés a presença de acro-osteo-displasia, bem como atrasos na ossificação dos ossos cárpicos.⁴⁹

Tal como a displasia cleidocraniana os portadores desta síndrome apresentam estatura baixa quando comparados á população normal, atraso no encerramento das suturas cranianas e clavículas displásicas.^{24,49}

Contudo e contrariamente aos doentes com displasia cleidocraniana, frequentemente apresentam hipoplasia mandibular com perda de mobilidade articular progressiva, osteólise do corpo mandibular e ramo da mandíbula, atrofia da pele com perda da gordura subcutânea, apinhamentos dentários e perdas dentárias precoces devido a hipoplasia das raízes dentárias.^{21,49} Muitos dos portadores desta displasia podem também desenvolver rash hiperpigmentado no tronco e lesões hiperqueratóticas papulares nas extremidades.⁴⁹

6.7- Doença de Crouzon

A doença de Crouzon é causada por mutações a nível do gene *FGFR2* (recetor do factor de crescimento dos fibroblastos), sendo que 80% dessas mutações são localizadas a nível extracelular, no domínio IG-II, enquanto que 20% são localizadas nas regiões transmembranares, nos domínios IG-I e IG-II.⁵⁷ A presença de craniosinostoses e a hipoplasia facial são as suas principais características.⁵⁷

Tal como a displasia cleidocraniana, apresenta uma transmissão autossómica dominante, com penetrância completa e expressão variável e características fenotípicas tais como: presença de hipertelorismo e exoftalmia, hipoplasia do andar médio da face, prognatismo mandibular e presença de palato estreito e ogival.⁵⁷

Contudo contrariamente aos pacientes com displasia cleidocraniana, portadores da doença de Crouzon apresentam frequentemente hidrocefalia, anomalias a nível da drenagem jugular, nariz pequeno e convexo, não sendo frequentes alterações pélvicas e claviculares.⁵⁷

6.8- Síndrome de Crane- Heise

Caracteriza-se por ser uma doença rara com transmissão autossómica dominante, cuja mutação causadora ainda não é claramente conhecida.⁴⁹

Tal como a displasia cleidocraniana os portadores desta síndrome pode apresentar clavículas e escápula hipoplásicas, deficiente mineralização dos ossos do crânio e fendas palatinas.⁴⁹

Contudo contrariamente à displasia cleidocraniana podem apresentar agenesia dos corpos das vertebrais cervicais, hipoplasia genital e orelhas displásicas e com baixa implantação.⁴⁹

6.9- Hipofosfatásia

Consiste numa alteração do metabolismo ósseo, causada por mutações no gene tecidular não específico da fosfatase alcalina (TNSALP), tendo sido já descritas formas autossómicas recessivas e formas autossómicas dominantes.⁴⁶ Os marcadores bioquímicos usados no seu diagnóstico são níveis séricos baixos de fosfatase alcalina, presença de altas concentrações de fosfoetanolamina na urina e plasma, aumento plasmático pirofosfato inorgânico e aumento do piridoxal-5'fosfato na ausência de ingestão de vitamina B6, sendo que o nível sérico de fosfatase alcalina parece relacionar-se com a severidade da doença.⁴⁶

Muitos pacientes com displasia cleidocraniana têm sinais clínicos, radiológicos e bioquímicos que são similares com a hipofosfatásia, sendo que em crianças poderá ser muito

difícil clinicamente diferenciar as duas patologias, em especial devido ao facto de ambas se apresentarem com crânios moles.⁴⁶ Tal como a displasia cleidocraniana, apresenta defeitos na mineralização óssea com atraso na ossificação de múltiplos ossos, sendo que crianças com a forma infantil de hipofosfatásia, apresentam-se com pobre mineralização do crânio, suturas cranianas largas, costelas curtas e tórax estreito.⁴⁹

Contudo ao contrário da displasia cleidocraniana na hipofosfatásia não há relato de agenesias claviculares completas.⁴⁶

6.10- Osteogénese Imperfecta

Trata-se de uma doença genética, hereditária rara, de transmissão autossómica dominante, cuja principal característica é a fragilidade óssea.²⁴

Apresenta aspetos em comum com a displasia cleidocraniana, como atraso na ossificação da fontanela anterior, a presença de ossos Wormianos e o hipodesenvolvimento estatural.⁷

Apesar de atrasos na erupção dentária nestes doentes, tanto na dentição decídua como na dentição permanente serem frequentemente observáveis, a presença de dentes supranumerários é um evento raro.²⁴ Baixa densidade óssea sistémica, escleróticas azuladas, corticais diminuídas e propensão para a fratura, são algumas das manifestações frequentes nestes pacientes, que permitem a sua diferenciação relativamente à displasia cleidocraniana.⁶

6.11- Raquitismo

O raquitismo hipocalcémico dependente de vitamina D (VDDR-I) é uma doença hereditária do metabolismo da vitamina D, de início precoce, caracterizada por hipocalcémia grave levando a osteomalácia e deformações ósseas raquíticas e hipofosfatémia moderada.⁵⁸

A doença é devida a mutações de inativação no gene CYP27B1 (12q14), que codifica uma alfa-hidroxilase que converte o precursor da vitamina D calcidiol em calcitriol, o metabolito ativo da vitamina D. Este defeito na síntese da vitamina D leva a um defeito na absorção intestinal do cálcio e do fosfato.⁵⁸

Aspetos típicos do raquitismo permitem distingui-lo da displasia cleidocraniana, tais como: a presença de uma exagerada curvatura clavicular sem a presença de agenesia, a presença de problemas gastrointestinais, a hipotonia muscular, a inflexão das diáfises com insuflação das epífises e as alterações do equilíbrio fosfo-cálcico.^{6,58}

Outras situações como o hipotiroidismo, síndrome oro-facio-digital, síndrome de Dubowitz, síndrome de Silver- Russell, síndrome de Down, síndrome de Apert, Síndrome de Treacher-Collins, podem também ser considerados no diagnóstico diferencial com a displasia cleidocraniana.^{1,7,16,26} De salientar ainda que hipoplasia das clavículas foi descrita associada a outras anomalias citogenéticas, onde se incluíam translocações, duplicações cromossomais 8q22, trissomia parcial 11q, trissomia parcial 11q/22Q e trissomia 20q.²⁴ Apesar disso nenhum desses pacientes apresentava o fenótipo completo da displasia cleidocraniana.²⁴

7- Meios Auxiliares de Diagnóstico

Golan *et al*, alertam para a necessidade de realização de um estudo clínico e de um exame imagiológico minucioso, antes de se colocar o diagnóstico de uma doença rara, propondo a realização de um estudo genético em caso de dúvida.³ No seguimento dessa linha de pensamento, normalmente o diagnóstico de displasia cleidocraniana assenta em dois grandes pilares, achados clínicos e imagiológicos, desempenhando estes últimos suma importância para o estabelecimento de um diagnóstico fiável, uma vez que são os dados obtidos através deles, que permitem confirmar o diagnóstico (se existir presença de sinais, que em conjunto são patognomónicos), ou reforçar a proposta de diagnóstico (se estes não se encontrarem presentes).^{4,11,30,33,46} Jensen and Kreiborg nos seus trabalhos reforçam a importância do diagnóstico precoce da displasia cleidocraniana, de forma que mais precocemente se possa instituir o tratamento correto, minimizando dessa forma quer a extensão quer a duração dos mesmos e permitindo a obtenção de melhores resultados.¹⁹

Vários são os sinais imagiológicos característicos frequentemente presentes nesta síndrome, sendo que contudo a confirmação absoluta do diagnóstico, só pode ser obtida após realização da análise genética molecular.¹¹

7.1- Exames Imagiológicos

Um exame imagiológico completo nestes doentes implica a realização de radiografia do crânio (incidências ântero-posterior e lateral), do tórax (incidência ântero-posterior e lateral), bacia (incidência ântero-posterior), coluna lombar (incidência lateral), mãos (incidência ântero-posterior) e pés (incidência ântero-posterior), bem como de ortopantomografia.^{11,49}

Na radiografia do crânio, múltiplas alterações podem ser encontradas, incluindo: a presença de um crânio braquiocefálico, a existência de suturas cranianas amplas e com linhas anómalas, a existência de fontanelas alargadas persistindo a sua abertura mesmo em idade adulta e a hipoplasia do corpo do esfenóide que aparece encurtado e largo, com a sela túrcica em posição alta.^{1,4,8,30} Podem também ser observadas áreas difusas de rarefação (sendo que áreas de maior ossificação geralmente se localizam a nível do osso frontal e áreas de menor ossificação se localizam geralmente a nível dos ossos parietais e temporais), podendo ser visíveis evidências da existência de centros acessórios de ossificação, que se traduzem radiologicamente pela presença de inúmeros ossos wormianos entre os principais ossos do crânio.^{4,30} Muitas vezes são também visíveis alterações a nível dos seios paranasais, encontrando-se os mesmos hipodesenvolvidos e estreitos, bem como evidências da ausência de pneumatização das células aeríferas do processo mastoide do osso temporal.⁴

Alterações passíveis de serem encontradas na ortopantomografia prendem-se essencialmente com a existência de anomalias dentárias tais como: presença de múltiplos dentes inclusos, (que se podem localizar tanto a nível da maxila, como da mandíbula) ou a presença de múltiplos dentes supranumerários (nomeadamente a nível da região pré molar, podendo ter formações císticas a eles associados), bem como a presença de alterações da mandíbula, nomeadamente existência de trabeculação grosseira da mesma, com ramos ascendentes mandibulares estreitos e paralelos entre si e com processos coronoides finos e ponteados.⁴ Outras alterações como seio maxilar ausente ou pequeno e aumento da densidade da crista alveolar óssea que recobre os dentes não erupcionados, podem também ser observadas.^{1,4,30}

Na radiografia do tórax as principais alterações observadas prendem-se com a existência de um tórax em forma de sino, presença de hipoplasia ou aplasia clavicular e presença de costelas oblíquas.^{1,4,30} Um estreitamento do diâmetro superior do tórax pode também ser

observado, bem como a presença de costelas supranumerárias e curtas, aumento do espaço entre as costelas, pseudo-artroses entre os fragmentos claviculares e anomalias do esterno, manúbrio e escápula.²⁷

Na radiografia da coluna lombar poder-se-á observar a existência de escoliose ou de hiperlordose lombar.⁸

A radiografia da bacia dá-nos informações sobre o carácter evolutivo da coxa vara, podendo ser visíveis sinais de atraso na maturação da sínfise púbica, bem como de hipodesenvolvimento das asas ilíacas, ramos isquial e ílio-púbico e cabeça do fémur e existência de aumento da altura da epífise femoral.⁸

Na radiografia das mãos punho e cotovelo poderemos observar anomalias tais como metacarpos com pseudo-epífises e falanges com epífises em cone.^{24,26} Hipoplasia do rádio e úmero e a presença de diáfises finas, são outras das alterações possivelmente observáveis.²⁴

Na radiografia dos pés, poderemos observar metatarsos com pseudo-epífises e falanges com epífises em cone, bem como a presença de pé plano.^{24,26}

Em pré natal, a ecografia pode permitir o diagnóstico de displasia cleidocraniana a partir da 14^a-15^a semanas de gestação.^{49,59} O principal achado indicador da presença da síndrome é a existência de clavículas anormais, sendo as mesmas curtas (abaixo do percentil 5) ou parcial ou totalmente ausentes.⁴⁹ Outros achados menos específicos incluem crânio braquicefálico e hipomineralizado, bossa frontal e imaturação óssea generalizada.^{49,59}

Uma mais valia para o diagnóstico pode ser a ecografia 3D, tendo alguns grupos usado tomografia computadorizada tridimensional de baixa dose, para melhor caracterização em casos suspeitos de displasia cleidocraniana.^{59,60}

7.2- Exames laboratoriais

Por norma nestes doentes os resultados das análises sanguíneas apresentam valores dentro dos limites considerados normais, sendo que geralmente os níveis de cálcio e de fosfatase alcalina são normais, podendo os níveis de fosforo encontrar-se baixos.⁴

7.3- Testes Genéticos

Se as manifestações clínicas e radiológicas não permitem um estabelecimento de um diagnóstico definitivo, será necessário recorrer a análises genéticas.²⁹

Sendo a displasia cleidocraniana é uma doença autossómica dominante, há 50% de possibilidade de transmissão para a descendência em caso de um dos progenitores ser portador da mesma, motivo pelo qual poderá ser importante a incorporação da realização de teste genéticos no diagnóstico pré-natal, de forma a identificar precocemente casos de displasia cleidocraniana.²⁹ Os testes genéticos detetam mutações no *RUNX2* em 60% a 70% dos indivíduos com diagnóstico clínico de displasia esquelética.⁵⁹

7.3.1- Diagnóstico Pré-Natal:

O pedido de diagnóstico pré-natal para a deteção de displasia cleidocraniana é uma situação pouco comum.⁴⁹

Os testes genéticos moleculares permitem a análise de ADN de células fetais, obtido por amniocentese geralmente realizada entre a 15^a e a 18^a semana de gestação ou por biopsia das vilosidades coriônicas que se realiza por volta da 12^a semana de gestação.⁴⁹ Eles só devem ser solicitados quando o alelo causador da síndrome for identificado, numa família afetada.⁴⁹

O diagnóstico pré-implantação pode ser uma opção em determinadas famílias em que haja comprovada história genética da síndrome.⁴⁹

7.3.2- Diagnóstico Pós-Natal:

Sobretudo se o paciente não apresentar manifestações clínicas e radiológicas patognomónicas da displasia cleidocraniana, deverá ser realizado estudo molecular do gene *RUNX2* de forma a confirmar o diagnóstico.¹¹ A técnica utilizada habitualmente é a sequenciação direta de todos os exões (e regiões intrónicas adjacentes), seguida de pesquisa de deleções/duplicações (por exemplo usando MLPA).⁴⁹

Indivíduos com manifestações atípicas e atrasos no desenvolvimento devem realizar microarrays cromossómicos de forma a avaliar se existem microdeleções ou microduplicações que envolvam o *RUNX2*.⁴⁹ Se os microarrays não detetaram qualquer alteração e se a dúvida persistir, a realização de cariotipo pode ser considerada de forma a avaliar a existência de translocações que causem a disrupção deste gene mas não origem alterações no número de cópias.⁴⁹

8- Tratamento

O fato de a displasia cleidocraniana se apresentar como uma síndrome com grande diversidade de apresentações fenotípicas, torna o seu tratamento desafiante, desempenhando o “timing” do mesmo um papel crucial não apenas na escolha do tratamento a propor, bem como na obtenção de sucesso clínico.^{21,28,30}

Não há um tratamento específico para os pacientes com displasia cleidocraniana, sendo que a estratégia a adotar no tratamento versa sobre os sintomas apresentados pelo doente, visando uma melhoria tanto dos aspetos funcionais como dos aspetos estéticos.^{4,28,30} Dessa forma uma abordagem multidisciplinar é necessária, sendo que de acordo com o tipo e severidade das anomalias apresentadas pelo doente, protocolos de tratamento individualizados terão de ser desenvolvidos.⁷ Essencial para o sucesso dos tratamentos proposto será o envolvimento conjunto dos profissionais de saúde, família e portador da síndrome, dado muitos tratamentos implicarem um longo período de tempo.^{7,30}

Note-se que medidas preventivas podem ser adotadas nestes doentes.^{1,28} Se a densidade óssea esta abaixo do normal, deve ser ponderado o tratamento com cálcio e vitamina D. O tratamento preventivo da osteoporose, deve ser iniciado em idades jovens dado que o pico da densidade mineral óssea é atingido durante a 2ª e 3ª década de vida.^{1,28} O facto de frequentemente os doentes afetados pela síndrome apresentarem uma bacia estreita (com diâmetro pélvico diminuído), torna necessário em um maior número de casos quando comparados a população normal, a realização de cesariana.^{2,20,26} Daí ser importante que todas as mulheres com displasia cleidocraniana sejam alvo de uma avaliação adequada do seu diâmetro pélvico, de forma a assegurar que não existe desproporção céfalo pélvica, que se presente torna a cesariana como método de eleição para o parto.^{1,20,32}

8.1- Tratamento das alterações oro-dentárias:

As anomalias dentárias constituem uma das principais causas de morbilidade nos pacientes com displasia cleidocraniana.^{20,28} As principais anomalias dentárias neles encontradas relacionam-se com retenção da dentição decídua, presença de múltiplos dentes supranumerários e a não erupção da dentição permanente.^{17,20,28,49}

O planeamento dos tratamentos dentários a realizar, varia de indivíduo para indivíduo, sendo essencialmente condicionados pelas necessidades do paciente, idade cronológica e idade dentária na altura do diagnóstico da síndrome, bem como condição económica e social do paciente.^{7,21} Contudo em todos eles, o objetivo principal passará por assegurar um mecanismo mastigatório funcional, melhorando a aparência estética dos mesmos.^{17,49}

De forma a atingir este objetivos, diferentes abordagens terapêuticas foram descritas na literatura, podendo ser englobadas em 3 grandes grupos:¹⁷

- 1- Uma abordagem prótica, com o uso de próteses dentárias combinadas, com extração prévia de dentes inclusos. De salientar que por vezes os dentes impactados podem ser utilizados após exposição dos mesmos como pilares de sobredentaduras.¹⁷
- 2- Uma abordagem cirúrgica, que consiste na extração dos dentes supranumerários e exposição cirúrgica dos dentes permanentes não erupcionados seguida de reposição ou autotransplantação, nos alvéolos preparados artificialmente.¹⁷
- 3- Uma abordagem combinada com tratamento cirúrgico e ortodôntico, com o objetivo de alinhar e permitir a erupção dos dentes permanentes impactados.¹⁷

No que se refere á abordagem combinada, com tratamento cirúrgico e ortodôntico, 3 grandes e distintas abordagens foram propostas:

- 1- A abordagem de Toronto-Melbourne: Nesta abordagem são realizados uma série de procedimentos cirúrgicos, sob anestesia geral. Inicia-se com a remoção da dentição decídua, de acordo com o grau de desenvolvimento radicular dos dentes permanentes. Numa primeira fase e por volta dos 5-6 anos são extraídos os incisivos decíduos, sendo que numa segunda fase, por volta dos 9-10 anos, são extraídos os dentes decíduos posteriores. Em cada uma das fases, os dentes supranumerários e tecido ósseo que recobre os dentes permanentes não erupcionados são removidos, de forma a permitir a erupção dos mesmos com a sua própria força eruptiva. Após a erupção espontânea dos primeiros molares, uma re-exposição cirúrgica dos incisivos permanentes é realizada, seguida da fixação de acessórios ortodônticos após cicatrização. Por volta dos 9-12 anos procede-se também a exposição cirúrgica dos pré-molares, sendo que após cicatrização se procede à fixação de acessórios ortodônticos nesses mesmos dentes bem como nos caninos.¹⁷ Esta abordagem apresenta como principais desvantagens a necessidade de um número elevado de cirurgias sob anestesia geral e que são iniciadas muito precocemente, o fato de implicar um período longo de tratamento, que se estende por vários anos, o fato de que nem sempre ocorrer a erupção espontânea dos dentes permanentes e o fato de a fixação dos acessórios ortodôntico só ocorrer após a cicatrização, o que atrasa a realização do tratamento ortodôntico.²²
- 2- A abordagem de Belfast-Hamburg: Um dos principais objetivos desta abordagem consiste na limitação das necessidades cirúrgicas a uma única etapa, sob anestesia geral e em que seria realizada a extração de todos os dentes decíduos e supranumerários não

erupcionados, a exposição dos dentes permanentes e a colocação de um tampão cirúrgico sobre os mesmos de forma a estimular a epitelização do tecido exposto, essencial para a cicatrização que neste caso ocorre por segunda intenção. Esses tampões cirúrgicos são substituídos frequentemente, até ao momento em que se possa realizar a fixação de acessórios ortodônticos aos respetivos dentes previamente expostos, com um risco de contaminação óssea menor ao que ocorria aquando dos procedimentos de exposição cirúrgica. Apesar de por vezes ocorrerem movimentos eruptivos espontâneos em algumas das peças dentárias, esses não são suficientemente fiáveis para não necessitarem de tratamento ortodôntico extrusivo.¹⁷ Esta abordagem apresenta como grande vantagem o fato de o paciente ser exposto a uma única intervenção cirúrgica sob anestesia geral.⁷ Apresenta contudo algumas desvantagens tais como: o fato de a fixação de acessórios ortodônticos ocorrer apenas após cicatrização, o que atrasa o início do tratamento ortodôntico, o facto de a erupção espontânea poder não ocorrer, o fato de a exposição dos caninos ser prematura dado o seu ápex ainda não se encontrar completamente formado e o fato de ao utilizarem tampões cirúrgicos dificultarem a correta higiene oral, causando halitose e dor.²²

- 3- A abordagem de Jerusalém: Este método baseia o seu *modus operandi*, no desenvolvimento dento-alveolar e nos fatores causadores de alteração do mesmo, responsáveis pelas alterações clínicas típicas da displasia cleidocraniana.¹⁷ Envolve a realização de duas intervenções cirúrgicas, sob anestesia geral, sendo que previamente a estes procedimentos cirúrgicos o desenvolvimento radicular dos dentes não erupcionados será avaliado, devendo os mesmos terem no mínimo 2/3 da raiz formada. A primeira intervenção será efetuada entre os 10 e 12 anos de idade, o que permite assegurar a presença de um número suficiente de dentes para ancoragem, no arco.

Procede-se a extração dos dentes decíduos anteriores, remoção de todos os dentes supranumerários não erupcionados, exposição cirúrgica dos incisivos permanentes não erupcionados, fixação de acessórios ortodônticos aos incisivos e primeiros molares permanentes e sutura total dos retalhos. Na segunda intervenção que será realizada depois dos 13 anos de idade, procede-se á extração de caninos e molares decíduos, exposição de caninos e pré-molares permanentes, fixação de acessórios ortodônticos e sutura total dos retalhos.²² Esta técnica é considerada hoje em dia a mais efetiva, eficiente e fiável.²²

Alguns destes doentes, devido a longa duração dos tratamentos dentários, poderão necessitar de terapia da fala.⁷

Uma cuidada avaliação clínica do palato deverá também ser realizada em todos os portadores da síndrome de forma a excluir a existência de fenda paliativa submucosa, sendo que a presença da mesma implica avaliação por equipa craniofacial.²⁰

Recentemente a identificação de mutações no gene *RUNX2* causadoras de fenótipos de displasia cleidocraniana cujas únicas manifestações se limitavam a alterações dentárias, colocaram a possibilidade de promover uma “indução de novo” da formação dentária, via ativação ou repressão *in situ* de um único gene candidato.²⁸ Dessa forma num futuro a repressão ou ativação de um determinado gene candidato, como o gene *RUNX2* poderá ser utilizada para estimular o desenvolvimento de uma terceira dentição, o que permitira solucionar algumas dos problemas dentários provocados por esta síndrome.²⁸

8.2- Tratamento das alterações craniofaciais:

Trimble *et al*, e Froberg e Tiner, sugeriram a realização de cirurgia ortognática nestes pacientes de forma a permitir a correção da hipoplasia do andar médio da face, permitindo dessa forma uma melhoria na estética facial, uma redução do risco de patologia a nível das vias aéreas superiores e o atingimento de uma correta oclusão dentária.^{4,20}

O facto de as fontanelas acabarem por encerrar com o tempo nos portadores desta síndrome faz com que na grande maioria destes indivíduos não seja necessário tratamento cirúrgico.⁴⁹ É contudo recomendado o uso de chapéus protetores, em especial em atividades onde exista risco de trauma craniano.¹ Técnicas conservadoras de cranioplastia pode ser utilizadas de forma a reduzir a bossa frontal, permitindo de forma subsequente corrigir o defeito a nível da sutura metópica com a utilização de fragmentos osso autógeno.³²

8.3- Tratamento das alterações otorrinolaringológicas

Testes auditivos devem ser realizados ao nascimento, devendo ser repetidos pelo menos anualmente.¹ Devido ao facto de indivíduos com displasia cleidocraniana serem mais suscetíveis ao desenvolvimento de infeções do ouvido médio, poderá ser necessário a colocação de tubos de timpanostomia de forma a prevenir o surgimento de sequelas crónicas tais como perfuração do tímpano, otite média adesiva ou perda auditiva condutiva.^{1,20,30,33}

Devido ao risco aumentado de obstruções da via aérea superior nestes indivíduos, em muitos deles estão indicados a realização de estudo do sono.^{1,20} Terapias médicas ou cirúrgicas para resolução de obstruções da via aérea superior devem ser adotadas quando necessário, sendo muitas vezes recomendado a realização de adenoidectomia.²⁰

8.4- Tratamento das alterações da cintura escapular

A grande maioria dos pacientes com hipoplasias ou mesmo aplasia claviculares têm vidas normais, não lhes conferindo esta situação nenhum tipo de incapacidade, sendo mesmo capazes de executar trabalhos pesados do ponto de vista físico.^{3,24} Dessa forma e de maneira geral as alterações claviculares não necessitam de tratamento particular, expeto em casos em que exista hipoplasia com persistência de fragmentos ósseos paraesternais que podem conduzir a compressão vasculo-nervosa, nomeadamente do plexo braquial e da artéria subclávia, podendo nesses casos ser indicada a remoção dos fragmentos claviculares.³

8.5- Tratamento das alterações do membro inferior

As alterações ósseas devem ser cuidadosamente avaliadas e o encaminhamento para ortopedista deve ser realizado quando apropriado.²⁰ A coxa vara é tratada com osteotomia femoral corretiva, sendo que essa osteotomia de valgização é ponderada quando pacientes apresenta desconforto funcional e um ângulo cervicodifisário inferior ou igual a 90 graus ou um ângulo de Hilgenreiner epifisário superior ou igual a 60 graus.^{3,30}

9- Conclusão

A displasia cleidocraniana é uma síndrome com transmissão autossómica dominante, resultante de mutações em heterozigotia no gene *RUNX 2*, um fator de transcrição que regula tanto a ossificação endocondral como a ossificação intramembranosa, sendo essencial na diferenciação das células osteoblásticas e na maturação dos condrocitos.^{16,46}

Apesar das manifestações clínicas de displasia cleidocraniana estarem presentes ao nascimento, o diagnóstico desta síndrome é por vezes tardio, passando despercebido aos pediatras.¹⁶

Dessa forma o seu diagnóstico deve ser sempre colocado em todos os casos em que exista atraso do encerramento da fontanela anterior, bem como nos casos em que o paciente apresente estatura baixa e alterações claviculares ou dentárias.^{6,16} O diagnóstico precoce e aconselhamento genético são necessários e uteis devido à possibilidade de transmissão.⁶

O seu tratamento implica um planeamento a longo prazo e o estabelecimento de uma equipa multidisciplinar.⁴

Dessa forma, esta revisão bibliográfica pretendeu alertar os profissionais de saúde em geral, e os médicos em particular, para a etiopatogenia desta síndrome bem como para as suas principais características clínicas, principais diagnósticos diferenciais, meios auxiliares de diagnóstico e tratamentos, enfatizando que a intervenção médica nesta síndrome deve começar *in utero*, prosseguindo no período pós-natal e ao longo do crescimento do indivíduo.

10- Agradecimentos

Ao Professor Doutor António Carlos Eva Miguéis manifesto o meu agradecimento pela orientação deste trabalho final do 6º ano, onde paralelamente ao apoio científico, me transmitiu o exemplo de perseverança, inconformismo, competência, exigência pela excelência e sentido humanista. O seu exemplo de homem pleno, crítico perspicaz e atento, e profissional de excelência, foi fator motivador de exemplo, na progressão da minha formação enquanto aluno da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

À memória do Dr. Hamilton Coutinho, pelo seu exemplo notável de médico humanista que dedicou o seu profundo saber à causa pública.

Aos meus pais Teresa e Albino, por todos os sacrifícios que passaram para me dar a melhor educação e me concederem todas as oportunidades para alcançar o sonho de ser médico.

Ao meu irmão António, pelas palavras de conforto e preocupação diária.

À Rita pela ausência de todos estes anos e pela presença e apoio constantes.

11- Bibliografia

- 1- Shen Z, Zou CC, Yang RW, Zhao ZY. Cleidocranial dysplasia: report of 3 cases and literature review. *Clin pediatri*.2009;48(2):194-8.
- 2- Segal N, Puterman M. Cleidocranial dysplasia - review with an emphasis on otological and audiological manifestations. *Int J Pediatr otorhinolaryngol*.2007;71(4):523-6.
- 3- Trigui M, Ayadi K, Elhassan MO, Zribi M, Chabchoub I, Keskes H. Cleidocranial dysplasia: report of 2 cases and literature review. *Arch Pediatr*. 2011;18(6):672-7.
- 4- Singh S, Sharma S, Singh H, Wazir ND. Cleidocranial dysplasia: a case report illustrating diagnostic clinical and radiological findings. *J Clinical Diag Res*.2014;8(6):ZD19-20.
- 5- Lee KE, Seymen F, Ko J, Yildirim M, Tuna EB, Gencay K, et al. RUNX2 mutations in cleidocranial dysplasia. *Genet Mol Res*.2013;12(4):4567-74.
- 6- Toptanci I, Çolak H, Kõseoglu S. Cleidocranial dysplasia:Etiology,clinicoradiological presentation and management. *J Clin Exp Invest*.2012;3(1):133-136.
- 7- Roberts T, Stephen L, Beighton P. Cleidocranial dysplasia: a review of the dental, historical, and practical implications with an overview of the South African experience. *Oral Surg, Oral,Med, Oral Pathol, Oral Radiol*.2013;115(1):46-55.
- 8- Al Kaissi A, Ben Chehida F, Kenis V, Ganger R, Radler C, Hofstaetter JG, et al. Broad spectrum of skeletal malformation complex in patients with cleidocranial dysplasia syndrome: radiographic and tomographic study. *Clin Med Insights Arth Musculoskelet Disord*.2013;6:45-55.
- 9- Chen T, Hou J, Hu LL, Gao J, Wu BL. A novel small deletion mutation in RUNX2 gene in one Chinese family with cleidocranial dysplasia. *Int J Clin Exp Pathol*.2014;7(5):2490-5.

- 10-** Otto F, Kanegane H, Mundlos S. Mutations in the RUNX2 gene in patients with cleidocranial dysplasia. *Hum Mutat.*2002;19(3):209-16.
- 11-** Kolokitha OE, Ioannidou I. A 13-year-old Caucasian boy with cleidocranial dysplasia: a case report. *BMC Res Notes.*2013;6(2):1-6.
- 12-** Nayar S, Bishop K. Cleidocranial dysplasia--a late diagnosis. *Dent Update.*2006;33(4):221-6.
- 13-** Tanaka JL, Ono E, Filho EM, Castilho JC, Moraes LC, Moraes ME. Cleidocranial dysplasia: importance of radiographic images in diagnosis of the condition. *J Oral Sci.*2006;48(3):161-6.
- 14-** Shen Z, Zou CC, Yang RW, Zhao ZY. Cleidocranial dysplasia: report of 3 cases and literature review. *Clin Pediatr.*2009;48(2):194-8.
- 15-** Martins RB, de Souza RS, Giovani EM. Cleidocranial dysplasia: report of six clinical cases. *Spec Care Dentist.*2014;34(3):144-50.
- 16-** Karaguzel G, Akturk FA, Okur E, Gumele HR, Gedik Y, Okten A. Cleidocranial dysplasia: a case report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.*2010;2(3):134-6.
- 17-** Becker A, Lustmann J, Shteyer A. Cleidocranial dysplasia: Part 1-General principles of the orthodontic and surgical treatment modality. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*1997;111(1):28-33.
- 18-** Daskalogiannakis J, Piedade L, Lindholm TC, Sandor GK, Carmichael RP. Cleidocranial dysplasia: 2 generations of management. *J Can Dent Assoc.*2006;72(4):337-42.

- 19-** Golan I, Baumert U, Hrala BP, Mussig D. Dentomaxillofacia variability of cleidocranial dysplasia: clinicoradiological presentation and systematic review. *Dentomaxillofac Radiol.*2003;32(6):347-54.
- 20-** Cooper SC, Flaitz CM, Johnston DA, Lee B, Hecht JT. A natural history of cleidocranial dysplasia. *Am J Med Genet.*2001;104(1):1-6.
- 21-** Kale L, Khambete N, Sodhi S. Clinical and Radiologic Manifestations of Cleidocranial Dysplasia: Report of two cases. *Univer Res J Dentist.*2013;3(2):82-86.
- 22-** D'Alessandro G, Tagariello T, Piana G. Craniofacial changes and treatment of the stomatognathic system in subjects with Cleidocranial dysplasia. *Eur J Paediatr Dent.*2010;11(1):39-43.
- 23-** Golan I, Baumert U, Wagener H, Dauwerse J, Preising M, Lorenz B, et al. Atypical expression of cleidocranial dysplasia: clinical and molecular-genetic analysis. *Orthod Craniofac Res.*2002;5(4):243-9.
- 24-** Mundlos S. Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. *J Med Genet.*1999;36(3):177-82.
- 25-** Kobayashi S, Uchida K, Baba H, Takeno K, Yayama T, Nakajima H, et al. Atlantoaxial subluxation-induced myelopathy in cleidocranial dysplasia-Case report. *J Neurosurg Spine.*2007;7(2):243-7.
- 26-** Bhat MA, Laway BA, Mantoo S, Choudry K, Kotwal S, Mir SA. Cleidocranial dysplasia: a rare cause of disproportionate severe short stature. *Oman Med J.*2012;27(5):408-10.
- 27-** Bhargava P, Khan S, Sharma R, Bhargava S. Cleidocranial dysplasia with autosomal dominant inheritance pattern. *Ann Med Health Sci Res.*2014;4(Suppl 2):S152-4.

- 28-** Romeo U, Galluccio G, Palaia G, Tenore G, Carpenteri F, Barbato E, et al. Cleidocranial dysplasia: maxillary alterations on the transverse plane. Presence of crown-radicular anomalies and multidisciplinary approach of a clinical case. *Oral Health Dent Manag.*2014;13(2):529-35.
- 29-** Wang S, Zhang S, Wang Y, Chen Y, Zhou L. Cleidocranial dysplasia syndrome: clinical characteristics and mutation study of a Chinese family. *Int J Clin Exp Med.*2013;6(10):900-7.
- 30-** Gomleksiz C, Arslan E, Arslan S, Pusat S, Arslan EA. Delayed diagnosis of cleidocranial dysplasia in an adult: a case report. *Acta Med Acad.*2014;43(1):92-6.
- 31-** Farronato G, Maspero C, Farronato D, Gioventu S. Orthodontic treatment in a patient with cleidocranial dysostosis. *Angle Orthod.*2009;79(1):178-85.
- 32-** Candamourty R, Venkatachalam S, Yuvaraj V, Kumar GS. Cleidocranial dysplasia with hearing loss. *J Nat Sci Biol Med.*2013;4(1):245-9.
- 33-** Qiam F. Cleidocranial dysplasia- Literature review and evidence based clinical report. *J Khyber Coll Dentist.*2010;1(1):48-51.
- 34-** Gulati S, Kabra M. Cleidocranial dysplasia. *J Postgrad Med.* 2001;47(3):204-5.
- 35-** McKusick VA. Cleidocranial Dysplasia. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man. Johns Hopkins University [21 Jan 2015]. Disponível em: <http://omim.org/entry/119600>.
- 36-** Garg RK, Agrawal P. Clinical spectrum of cleidocranial dysplasia: a case report. *Cases J.*2008;1(1):377.
- 37-** Lo Muzio L, Tete S, Mastrangelo F, Cazzolla AP, Lacaíta MG, Margaglione M, et al. A novel mutation of gene CBFA1/RUNX2 in cleidocranial dysplasia. *Ann Clin Lab Sci.*2007;37(2):115-20.

- 38-** Zhang C, Zheng S, Wang Y, Zhao Y, Zhu J, Ge L. Mutational analysis of RUNX2 gene in Chinese patients with cleidocranial dysplasia. *Mutagenesis*.2010;25(6):589-94.
- 39-** Ducy P. Cbfa1: a molecular switch in osteoblast biology. *Dev Dyn*.2000;219(4):461-71.
- 40-** Hall BK. Similarity and diversity. In: Hall BK, editor. *Bones and cartilage: developmental and evolutionary skeletal biology*. 2nd ed. London: Elsevier Academic; 2005.p. 369-412.
- 41-**Kierszenbaum AL. Ostêogênese. In: Kierszenbaum AL, Thole A, editors. *Histologia e Biologia Celular: uma introdução à patologia*. 3th ed. Rio de Janeiro: Elsevier Mosby; 2012.p.151-68.
- 42-**Maes C, Klonenberg HM. Postnatal bone growth: Growth plate biology, bone formation and remodeling. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H, editors. *Pediatric bone: biology & diseases*. 2nd ed. London: Elsevier Academic; 2011.p.55-82.
- 43-**Estrada KD, Lyons KM. BMP signaling in skeletogenesis. In: Bronner F, Farach-Carson MC, Roach HI, editors. *Bone and development*. London: Springer; 2010.p. 125-36.
- 44-**Wuelling M, Vortkamp A. Chondrocyte proliferation and differentiation. In: Camacho-Hubner C, Nilsson O, Savendall L, editors. *Cartilage and bone development and its disorders*.Basel:Karger;2011.p.1-11.
- 45-** Baumert U, Golan I, Redlich M, Akin JJ, Muessig D. Cleidocranial dysplasia: molecular genetic analysis and phenotypic-based description of a Middle European patient group. *Am J Med Gen Part A*.2005;139A(2):78-85.
- 46-** El-Gharbawy AH, Peeden JN, Jr., Lachman RS, Graham JM, Jr., Moore SR, Rimoin DL. Severe cleidocranial dysplasia and hypophosphatasia in a child with microdeletion of the C-terminal region of RUNX2. *Am J Med Gen Part A*.2010;152A(1):169-74.

- 47-** Zheng Q, Sebald E, Zhou G, Chen Y, Wilcox W, Lee B, et al. Dysregulation of chondrogenesis in human cleidocranial dysplasia. *Am J Hum Genet.*2005;77(2):305-12.
- 48-** Michigami T. Current understanding on the molecular basis of chondrogenesis. *Clin Pediatr Endocrinol.*2014;23(1):1-8.
- 49-** Mendoza-Londono R, Lee B. Cleidocranial Dysplasia. GeneReview[Internet].[9 Jan 2015]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1513/>.
- 50-** Machuca-Tzili L, Monroy-Jaramillo N, Gonzalez-del Angel A, Kofman-Alfaro S. New mutations in the CBFA1 gene in two Mexican patients with cleidocranial dysplasia. *Clin Genet.*2002;61(5):349-53.
- 51-** Gassen HT, Marchiori M, da Silva S, Rovani G. Report of two familial cases of cleidocranial dysostosis. *Rev Fac Odontol Passo Fundo.*2006;11(1):31-5.
- 52-** Proffit WR. The etiology of orthodontic problems. In: Proffit WR, Fields H, Ackerman J, Bailey J, Tulloch C, editors. *Contemporary orthodontics.* 3th ed. St.Louis: Elsevier/Mosby;2013.p.113-22.
- 53-** Rotta C, Mendes, LA, Priestsch JR. Occlusal Aspects of the cleidocranial dysplasia: A case reported. *Rev Fac Odontol Porto Alegre.*1996;37(2):15-18.
- 54-** Rizvi S, Raihan H, Rizvi T. Cleidocranial Dysplasia: A case report. *Biomed Res* 2006;17(2):129-32.
- 55-** Suba Z, Balaton G, Gyulai-Gaal S, Balaton P, Barabas J, Tarjan I. Cleidocranial dysplasia: diagnostic criteria and combined treatment. *J Craniofac Surg.* 2005;16(6):1122-6.

56- Juppner H. Hypocalcemic Vitamin D-dependent rickets. Orphanet [15 Janeiro de 2015]. Disponível em:http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&data_id=20702&Disease=Hypocalcemic-vitamin-D-dependent-rickets—VDDR.

57- Hennekam R. Rubinstein-Taybi Syndrome. Orphanet [16 de Janeiro de 2015]. Disponível em:[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&Disease_Search_diseaseGroup=rubinstein-Taybi&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/groupofdiseases=Rubinstein-Taybi-syndrome&title](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&Disease_Search_diseaseGroup=rubinstein-Taybi&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/groupofdiseases=Rubinstein-Taybi-syndrome&title).

58- Arnaud E, Collet C, Di Rocco F. Crouzon Disease. Orphanet.[15 de Janeiro de 2015]. Disponível em:[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&data_id=244&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=crouzonsyndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/groupofdiseases=Crouzon-disease—Crouzon-craniofacial-dysostosis-&title](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&data_id=244&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=crouzonsyndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/groupofdiseases=Crouzon-disease—Crouzon-craniofacial-dysostosis-&title).

59- Hermann NV, Hove HD, Jorgensen C, Larsen P, Darvann TA, Kreiborg S, et al. Prenatal 3D ultrasound diagnostics in cleidocranial dysplasia. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(1):36-9.

60- Gorincour G, Chaumoitre K, Bourliere-Najean B, Bretelle F, Sigaudy S, D'Ercole C, et al. Fetal skeletal computed tomography: when? How? Why? Diagnostic and interventional imaging. *Diag Interv Imaging.* 2014;95(11):1045-53.